

**Fluorideinlagerung in Hydroxylapatit und dentale Plaque
aus verschiedenen Fluoridträgern.
Ein Vergleich von In-vitro- und In-vivo-Methoden**

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae
(Dr. med. dent.)

vorgelegt dem
Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Seyran Imbram
geboren am 06.07.1976 in Xanthi

Erfurt 2004

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. Lutz Stöber (Friedrich-Schiller-Universität Jena)
2. Prof. Dr. Eike Glockmann (Friedrich-Schiller-Universität Jena)
3. Prof. Dr. Elmar Hellwig (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.05.2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung	5
2 Einleitung	7
2.1 Kariesverbreitung	7
2.1.1 Caries decline	7
2.1.2 Säulen der Kariesprävention	8
2.2 Geschichte der Verabreichung von Fluoridpräparaten	9
2.2.1 Empfehlungen zur Verabreichung von Fluoriden	11
2.3 Wirkmechanismen von Fluoriden	11
2.3.1 Chemische Struktur vom Zahnschmelz	11
2.3.2 Kariespräventive Wirkung der Fluoride	12
2.3.3 Fluoridkonzentration in der dentalen Plaque	14
2.3.4 Fluoridpräparate und -verbindungen im Vergleich	15
2.3.4.1 Natriumfluorid (NaF)	15
2.3.4.2 Natriummonofluorophosphat (NaMFP)	16
2.3.4.3 Aminfluorid (AmF)	17
2.4 Effektivitätsbeurteilung der Fluoridpräparate	18
3 Zielstellung	20
4 Material und Methoden	22
4.1 Probandengut	22
4.2 Untersuchtes Material der In-vitro- und In-vivo-Studie	23
4.3 Screeningmodell zur Fluorideinlagerung in synthetisches Hydroxylapatit	24
4.3.1 Am Screeningmodell untersuchte Variablen	25
4.4 Fluorideinlagerung in vivo	26
4.4.1 Langzeitstudie zur Fluoridanreicherung im Schmelz und in dentaler Plaque nach Lackapplikationen	26
4.4.2 Regime zur Untersuchung der Fluoridkonzentration in der Plaque nach Einwirkung der vier Aminfluorid-Lösungen	26
4.4.3 Regime der Mundhygiene-Studie mit Zahnpasten	27
4.5 Methoden	28
4.5.1 Fluoridbestimmung in den Reaktionsüberständen des Screeningmodells	28
4.5.2 Fluoridbestimmung in der dentalen Plaque	30
4.5.2.1 Gewinnung der Plaque-Proben	30
4.5.2.2 Bestimmung des Proteingehaltes der Plaque	30
4.5.2.3 Bestimmung des Fluoridgehaltes der Plaque-Proben	32
4.5.3 Fluoridbestimmung im Zahnschmelz	33
4.5.3.1 Gewinnung der Schmelzbiopsie-Proben	33
4.5.3.2 Methode der Calciumbestimmung	34
4.5.3.3. Fluoridbestimmung der In-vivo-Schmelzbiopsie-Proben	35
4.6 Statistische Auswertung	35
5 Ergebnisse	37
5.1 Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen	37
5.1.1 Einfluss verschiedener Parameter auf die In-vitro-Fluoridbindung am synthetischen Hydroxylapatit	37
5.1.1.1 Wirkung steigender Hydroxylapatitmenge	37

5.1.1.2	Einfluss ansteigender Fluoridkonzentration	38
5.1.1.3	Auswirkung unterschiedlicher Reaktionszeiten	38
5.1.1.4	Einfluss des pH-Wertes auf die Fluoridbindung in vitro	39
5.1.2	Charakter der Fluoridbindung an Hydroxylapatit	40
5.1.3	Fluorideinlagerung in Hydroxylapatit aus den zu testenden Aminfluorid-Lösungen	41
5.2	Ergebnisse der In-vivo-Studien	42
5.2.1	Fluoridgehalt in der dentalen Plaque nach der Anwendung von vier verschiedenen Aminfluorid-Lösungen	42
5.2.2	Fluoridkonzentration in der Plaque und im Zahnschmelz bei Kindern nach Fluorid- und Chlorhexidin-Lackapplikationen	43
5.2.3	Fluoridkonzentration der Approximalplaque nach Anwendung unterschiedlicher Fluorid-Zahnpasten	44
5.2.4	Korrelation der Fluoridkonzentration in Zahnpasten und dentaler Plaque	46
5.2.5	Fluoridgehalt im Zahnschmelz nach 8tägiger Anwendung der verschiedenen Zahnpasten	47
5.2.6	Clearance der Fluoridkonzentration aus der Approximalplaque nach Zahnpastenanwendung	48
6	Diskussion	50
6.1	Untersuchungsgegenstand und Studiendesign. Verfahren zur Beurteilung der In-vitro-Fluoridbindung an Hydroxylapatit	50
6.2	Bewertung der In-vivo-Akkumulation organischer Fluoride in die dentale Plaque	53
6.3	Vergleichende Bewertung der Fluorideinlagerung in Approximalplaque und Zahnschmelz in vivo	55
7	Schlussfolgerungen	63
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	64
9	Anhang	80
	Tabellen mit	
	- Messdaten zur Eichung der Fluoridelektrode (Tab. 10)	
	- Berechnung der Plaqueproteinkonzentration	
	- Messwerten zur Fluoridadsorption an und -desorption von Hydroxylapatit am Screeningmodell (Tab. 12-16)	
	- In-vitro- und In-vivo-Daten der vier Aminfluorid-Lösungen (Tab. 17-19)	
	- Daten der Plaque- und Schmelzbiopsie-Proben an Kindern (Tab. 20)	
	- Daten der Mundhygiene-Studie an Erwachsenen (Tab. 21-24)	
	Ehrenwörtliche Erklärung	
	Danksagung	
	Lebenslauf	

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAS	A tom a bsorptionsspektrophotometer
Abb.	A bbildung
AmF	A min f luorid
AmF 241	N,N-Bis-(hydroxyethyl)-stearylamin-hydrofluorid (Steraflur)
AmF 297	N'-Octadecyltrimethylendiamin-N,N,N'-tris-(hydroxyethyl)-dihydrofluorid (Olaflur)
AmF 335	9-Octadecenylamin-hydrofluorid (Dectaflur)
AmF 473	N,N-Bis-(hydroxyethyl)-octadecylamin-hydrofluorid (Xidecaflur)
API	A pproximalraum- P laque- I ndex nach Lange (1990)
AW	A patitkontrollwert
BCA	B icinchoninic A cid
BSA	B ovine S erum A lbumin (deutsch: Rinderserumalbumin)
CaF ₂	C alcium f luorid
CHX	C hlor h exidin
DGZMK	D eutsche G esellschaft für Z ahn-, M und- und K ieferheilkunde
DMFS	Summe der aus kariöser Ursache zerstörten (D ecayed), fehlenden (M issing) und gefüllten (F illed) Zahnflächen (S urfaces) im bleibenden Gebiß
DMFT	Summe der aus kariöser Ursache zerstörten (D ecayed), fehlenden (M issing) und gefüllten (F illed) Zähne (T eeth) im bleibenden Gebiß
F ⁻	F luorid
FW	F luoridkontrollwert
g	G ramm
h	Stunde(n)
HAP	H ydroxyl a patit
H ₃ PO ₄	Orthophosphorsäure
HClO ₄	Perchlorsäure
λ	Lambda
min	M inuten
mg	M illigramm
MW	M ittelwert
mV	M illivolt
μl	Mikroliter
n	Anzahl
NaCl	N atrium c hlorid
NaF	N atrium f luorid
NaMFP	N atrium m onofluor p hosphat
nm	N anometer

PBI	P apillen- B lutungs- I ndex nach Saxer und Mühlemann (1975)
ppm	p arts p er m illion
rpm	r otations p er m inute (deutsch: Umdrehungen pro Minute)
S	S tandardabweichung
Tab.	T abelle
TISAB	T otal i onic S trength A justing B uffer
WHO	W orld H ealth O rganization, Genf
ZP	Z ahnpaste
30-Minuten-Plaque	30 Minuten nach Anwendung einer Zahnpaste bzw. Fluoridlösung aus den Approximalräumen 15/16, 35/36 und 45/46 entnommene Plaque
12-Stunden-Plaque	12 Stunden nach Anwendung einer Zahnpaste aus den Approximalräumen 15/16, 35/36 und 45/46 entnommene Plaque

1 Zusammenfassung

Ziel vorliegender Studie war es, die Fluoridbindung in vitro am synthetischen Hydroxylapatit als Modell zu erstellen und die Ergebnisse mit in vivo bestimmbaren Fluoridgehalten in der dentalen Plaque und im Zahnschmelz zu korrelieren.

In dem In-vitro-Modell wurde die Fluoridbindung an synthetisches Hydroxylapatit mit den variierenden Reaktionsparametern Hydroxylapatitmenge, Fluoridkonzentration, Reaktionszeit und pH-Wert bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei pH 5,0 10% mehr Fluorid als bei pH 7,0 eingelagert wurde.

Der Einfluss der Fluoridverbindung (organisch oder anorganisch) wurde mit vier verschiedenen 1500 ppm-haltigen Aminfluoridverbindungen (AmF 241, AmF 297, AmF 335, AmF 473) im Vergleich mit NaF-Lösungen untersucht. Unterschiede in der Fluoridanreicherung waren weniger von der chemischen Struktur der Aminfluoridverbindung, als von der Azidität der Lösungen abhängig. Je niedriger der pH-Wert war, umso höher war die Fluoridadsorption aus der Lösung.

Parallel zu den In-vitro-Untersuchungen wurde in vivo die Fluoridanreicherung der Plaque durch die genannten Aminfluoridverbindungen bestimmt. Die Fluoridkonzentration in der Plaque wurde 30 Minuten nach der Spülung auf 50-100 ppm F⁻ pH-abhängig gesteigert; die sauerste AmF-Lösung 241 führte zur höchsten Fluoridakkumulation.

Parallel wurde an 12-14jährigen Schülern (n=98) die Relation zwischen Plaque- und Schmelzfluoridgehalt untersucht; die Probanden erhielten vierteljährlich Fluorid oder Chlorhexidin bzw. eine Kombination beider Agenzien als Lack. Die Fluoridkonzentration im Schmelz war zwölf Wochen nach der letzten Fluoridapplikation gegenüber der Chlorhexidin-Gruppe mit 981 ppm F⁻ erhöht. Der Fluoridgehalt der Plaque betrug nach Fluoridlack 7,8 ppm F⁻ und reflektierte ebenso die Lackapplikation. Die Beeinflussbarkeit der Fluoridkonzentration der dentalen Plaque wurde mit Zahnpasten, die verschiedene Fluoridverbindungen (NaF, AmF, NaMFP) und -konzentrationen (1250, 500 und 250 ppm F⁻) enthielten, im Vergleich zu einer fluoridfreien Zahnpaste bestimmt. Parallel wurde der Fluoridgehalt im Zahnschmelz nach Zahnpastenanwendung gemessen. Die 1250 ppm-AmF-Zahnpaste verursachte die höchste Fluoridakkumulation in der dentalen Plaque, gefolgt von der NaF- und NaMFP-Zahnpaste mit der gleichen Fluoridkonzentration; 500, aber nicht 250 ppm AmF führten ebenfalls zu einer signifikanten Konzentrationszunahme in der Plaque. Der Fluoridgehalt in der 30-Minuten-Plaque spiegelte außerdem die Fluoridkonzentration im

Zahnschmelz wider. Die Fluoridclearance aus der Approximalplaque über zwölf Stunden wies auf eine bis zu vier Stunden nach der Mundhygiene registrierte signifikante Erhöhung der Plaquefluoridkonzentration hin.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Bewertung der Fluoridierung durch lokale Kariespräventiva nicht nur durch die Fluoridkonzentration im Zahnschmelz, sondern auch die Fluoridkonzentration in der dentalen Plaque vorgenommen werden kann. Die durch sauren pH-Wert gesteigerte Fluoridaufnahme war sowohl am Apatitmodell als auch in der dentalen Plaque feststellbar. Die Analyse des Fluoridgehaltes in der dentalen Plaque bestimmt die verfügbare Fluoridkonzentration dort, wo Fluorid zur Inhibierung der De- und Unterstützung der Remineralisation gebraucht wird und lässt wahrscheinlich auch Mundhygienegewohnheiten erkennen, sodass das Verfahren der Fluoridbestimmung in der dentalen Plaque zur Kontrolle präventiver fluoridbeinhaltender Präparate und Programme empfohlen werden kann.

2 Einleitung

2.1 Kariesverbreitung

2.1.1 Caries decline

Die Zahnkaries gilt mit einer Prävalenz von 99% als die am weitesten verbreitete ernährungsbedingte Zivilisationskrankheit.

Für die Zunahme der Kariesprävalenz von der prähistorischen Zeit bis zur Neuzeit wurde der ungünstige Einfluss der zunehmenden Zuckerraffinierung verantwortlich gemacht (Sobkowiak et al. 1978). Der hohe Gehalt an rasch vergärbaren Kohlenhydraten in den Haupt- und Zwischenmahlzeiten stieg im letzten Jahrhundert dramatisch an (Theilade und Birkhed 1986). Einen Beweis für den Zusammenhang zwischen Karies und kohlenhydratreicher Nahrung erbrachten die Resultate der Vipeholm-Studie (Gustafsson et al. 1954).

Auf der „First International Conference on the Declining Prevalence of Dental Caries“ im Juni 1982 (Glass 1982) wurde zum erstenmal über einen Rückgang der Kariesprävalenz in den Industrienationen als säkulares Ereignis berichtet (Marthaler et al. 1990, 1996, Stookey et al. 1993). Bei den 4-17jährigen wurde eine Reduktion der Karies von 28 bis 65% beobachtet. Wegbereiter für diesen drastischen Kariesrückgang bei der jugendlichen Population ist die große Verbreitung von fluoridhaltigen Zahnpasten und anderen Darreichungsformen von Fluoriden (Brown 1982, Marthaler 1990, Bratthall et al. 1996, Richards und Banting 1996, Koch 2003).

Burt (1985) und von der Fehr (1992) behaupteten aber, dass der Caries decline schon lange vor der Verbreitung der Fluorid-Zahnpasten begonnen hätte. Krasse (1996) berief sich in diesem Zusammenhang auf die mit der Vipeholm-Studie (Gustafsson et al. 1954) begonnene Aufklärung über die Pathogenität der häufigen Aufnahme niedermolekularer Kohlenhydrate. Weiterhin bezieht Krasse (1996) die 1959 vom National Medical Board getroffene Entscheidung über die Empfehlungen von Fluoridtabletten mit ein. Es wurden Präventionsprogramme mit lokaler Fluoridverabreichung in Schulen gestartet und anschließend auch fluoridhaltige Zahnpasten in den 1960ern eingeführt. Das Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung vor allem in Hinsicht auf orale Mundhygiene stieg, und die Prävention bekam einen größeren Stellenwert (Renson et al. 1985). Zudem führt Krasse die Entwicklung und den Einsatz wenig oder nicht kariogener Zuckeraustauschstoffe (Marthaler 1990) sowie die Fluoridlackapplikationen als weitere Gründe an. Klock und Krasse (1987) stellten 1983 eine signifikante Abnahme kariogener Mikroorganismen bei 9-12jährigen gegenüber 1973 fest. Nadanowsky und

Sheiham (1994, 1995) führten bei ihren Überlegungen zum Caries Decline Sozialindikatoren wie Mortalitätsrate und Zahnarztdichte auf.

Zwar ist die Kariesprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Europa im Rückgang begriffen (von der Fehr 1994, Schiffner und Reich 1999, Gülzow und Farshi 2000, Reich 2001), aber bei epidemiologischer Betrachtung der Kariesverbreitung fällt auf, dass eine größer werdende Anzahl kariesfreier Individuen (Stamm et al. 1991, Künzel 1997, Swedberg et al. 1997) einer relativ kleinen Gruppe mit zahlreichen Kariesläsionen gegenüber steht. Diese 20-25% der sog. Karies-Risikokinder stellen ca. 80% des gesamten Kariesaufkommens dar (IDZ 1999). Dies wurde als Polarisierung der Karies bezeichnet (van Steenkiste 1995, Künzel 1997, Stöber et al. 1998, Schiffner und Reich 1999).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass „den Caries-Decline-Ländern im Prinzip nur eine kariespräventive Maßnahme und zwar die Verfügbarkeit fluoridhaltiger Zahnpasten gemeinsam ist“ (Rölla et al. 1991), da nur durch sie das für eine klinisch wirksame Remineralisation erforderliche Mindestniveau von 0,2 ppm F⁻ in der unmittelbaren Zahnumgebung für längere Zeit aufrechterhalten werden kann (ten Cate und Duijsters 1983). Allein die Einführung fluoridhaltiger Zahnpasten steht in der zeitlichen Übereinstimmung mit der populationsweit einsetzenden Kariesreduktion (Jackson 1987).

2.1.2 Säulen der Kariesprävention

Um der kariesätiologischen Tetrade (Keyes 1962, König 1971) (Abb. 1) wirksam zu begegnen beinhaltet die Kariesprävention vier Strategien. Diese sind die Ernährungslenkung und -beratung zur Einschränkung des häufigen Zuckerkonsums (Klimm et al. 1991), eine gewissenhafte und regelmäßige Zahn- und Mundhygiene (um bakterielle Plaque zu beseitigen), die indizierte Durchführung von Fissurenversiegelungen sowie regelmäßige Fluoridanwendungen.

Fluoride gelten als die wichtigste Säule der Kariesprävention, die Marthaler (1980) mit einem „Eisbrecher“ vergleicht. Heute stehen lokale Fluoridierungsmaßnahmen im Vordergrund, bei denen das Fluorid durch den unmittelbaren Kontakt auf die Zahnoberfläche wirkt und dort eine Calciumfluorid-Deckschicht bildet. Lokale Fluoridierungsmittel wie Fluoridlacke, Fluoridgelees, Mundspüllösungen, Zahnpasten und fluoridierte Zahnseiden werden sowohl im Rahmen der Individual- und der Gruppenprophylaxe eingesetzt, als auch von jedem Individuum zu Hause angewendet.



Abb. 1: Tetrade der Kariesätiologie (Modifikation nach Keyes 1962 und König 1971)

2.2 Geschichte der Verabreichung von Fluoridpräparaten

Das Halogen Fluor zählt seit 1972 zu den essentiellen Spurenelementen (Marthaler 1980). Seinen Einzug in die Zahnmedizin verdankt es den Entdeckungen von Black und McKay (1916). Diese stellten fest, dass in Gebieten mit natürlich erhöhtem Fluoridgehalt (0,7-1,0 ppm) im Trinkwasser bei vielen Kindern Schmelzflecken auftraten und damit verbunden aber auch ein geringerer Kariesbefall dieser Kinder beobachtet wurde. Ihre Vermutung bestätigte sich in der „21-Städte-Untersuchung“, die zwischen 1939-1942 an über 7200 Kindern aus natürlich fluoridreichen und fluoridarmen Gegenden der USA durchgeführt wurde. Diese empirischen Untersuchungen von Dean et al. (1941, 1942) sicherten den Zusammenhang zwischen dem Fluoridgehalt des Trinkwassers und der Kariesreduktion. Daraufhin wurde im Januar 1945 die erste, als Trinkwasserfluoridierung bezeichnete, künstliche Anreicherung des Wassers mit 1 mg F/l Wasser in den Städten Grand Rapids, Michigan und Newburgh, N. Y. mit der Kontrollstadt Aurora in den USA eingeführt. Diese nach der Kontrollstadt benannte Studie lieferte überzeugende Beweise für die kariespräventive Effektivität dieser Maßnahme (Arnold et al. 1962, O'Mullane 1994).

Brunelle und Carlos (1990) machten mit einer repräsentativen Stichprobenuntersuchung in den USA an rund 39000 Schülern auf den veränderten Effekt der Trinkwasserfluoridierung in heutiger Zeit aufmerksam. Während die Aurora-Studie noch von einer Kariesreduktion von 50-60% gegenüber nicht fluoridierten Gebieten berichtete, war dieser Vorteil Ende der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts auf 18% abgesunken. Sie begründeten dieses Phänomen mit der Einführung und dem zunehmenden Gebrauch von

fluoridhaltigen Zahnpasten (Rölla et al. 1991, Bratthall et al. 1996). Demzufolge ist eine systemische Fluoridierung nicht mehr notwendig, wenn Fluorid lokal (Zahnpaste) verfügbar ist (Hicks et al. 2004).

Es gab Berichte, dass die Trinkwasserfluoridierung den Fluoridgehalt des Schmelzes mit einer Reduktion der Löslichkeit steigert (Yonn et al. 1960, Aasenden et al. 1971, Iijima und Katajama 1985). Weatherell et al. (1973) beobachteten in diesem Zusammenhang, dass die Fluoridkonzentration in den obersten 20 µm Schmelz der permanenten Zähne in einem Gebiet mit Trinkwasserfluoridierung besonders anstieg.

Forrest zeigte im Jahre 1956 eine niedrige Kariesinzidenz in fluoridierten Gebieten (5,8 ppm und 3,5 ppm F⁻) im Vergleich zu nicht fluoridierten Gebieten (0,1-0,2 ppm F⁻), während Bischoff et al. (1976) keine Korrelation zwischen Karies und Fluoridkonzentration im Oberflächenschmelz bei einer Population aus einem endemischen Fluoridgebiet finden konnten. In Westdeutschland wurde die Trinkwasserfluoridierung als „Zwangsmedikation“ verurteilt, woraufhin im Februar 1975 ein Beschluß gegen die Zulassung der Trinkwasserfluoridierung erlassen wurde (Römer 1985). Ungeachtet dessen galt die Trinkwasserfluoridierung lange Zeit als die effektivste, wirtschaftlichste und am einfachsten zu realisierende Präventionsmaßnahme gegen Karies. Eine kostengünstige Alternative stellte die auf Wespi (1950) zurückgehende Fluoridierung des Speisesalzes dar. Sie wurde 1955 mit 90 ppm F⁻ in der Schweiz und 1991 auch in Deutschland mit 250 ppm F⁻ eingeführt.

Akjüz und Mentos (1992) berichteten über die 1977 erstmals erkannte bessere Effektivität der lokalen Fluoridierung gegenüber der systemischen Verabreichung, die aus einer längeren Kontaktzeit zwischen Fluorid und Zahnoberfläche resultiert. Aber die ausschließlich lokale karieshemmende Wirkung der Fluoride, wurde erst im Jahre 1997 auf einem Symposium der Kanadischen Zahnärztesgesellschaft anerkannt (Canadian Dental Association 1997). Die zahlreich belegten Erfolge des systemisch zugeführten Fluorids (Arnold et al. 1962, O'Mullane 1994) wurden mit der anfangs in der Mundhöhle gegebenen Kontaktzeit zu den Zähnen begründet. Die Canadian Dental Association stufte schließlich 1999 die Trinkwasserfluoridierung als eine lokale Maßnahme ein. So sprach auch die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) im Jahre 2000 neue Empfehlungen zur Anwendung von Fluoriden in der Kariesprävention, mit der Betonung lokaler Wirkungsweise unter besonderer Berücksichtigung der fluoridhaltigen Zahnpasten, aus.

2.2.1 Empfehlungen zur Verabreichung von Fluoriden

Die geforderte kontinuierliche Zuführung niedriger Fluoridkonzentrationen wird in erster Linie von den Fluorid-Zahnpasten erfüllt (Arends und Christoffersen 1990, Hicks et al. 2004). Eine früher vertretene Ansicht, dass Fluorid systemisch (z. B. mit dem Trinkwasser oder mit Fluoridtabletten) zugeführt werden müsse, weil angenommen wurde, dass bei der Schmelzentwicklung schon die Disposition zur Kariesresistenz erworben werde, gilt heute als umstritten. Nach Backer Dirks (1967) betrug der präeruptive Effekt des Fluorids nur etwa 20% des posteruptiven Effekts. Nach heutiger Auffassung existiert kein präeruptiver kariesprophylaktischer Effekt der Fluoride (Reich et al. 1992, Leverett et al. 1997, Hellwig und Lennon 2004). Die Fluoride werden unabhängig von der Darreichungsform in erster Linie lokal, d. h. posteruptiv an der Zahnoberfläche wirksam (Thylstrup 1990, Fejerskov und Clarkson 1996, Featherstone 1999, Clarkson und McLoughlin 2000). Die Fluoridanreicherung des Schmelzes ist unabhängig von Einlagerungszeitpunkt und -art der Fluoridzuführung immer reversibel. Um einen kariespräventiven Effekt aufrechtzuerhalten, müssen Fluoride in niedriger Konzentration kontinuierlich ein Leben lang zugeführt werden (Torell und Ericsson 1965, 1967, Pilz 1985, Newbrun 2001, Maia et al. 2003). Die European Academy of Paediatric Dentistry (Oulis et al. 2000) sowie die DGZMK (2000) raten zur einmal täglichen Anwendung einer niedrig konzentrierten Fluorid-Zahnpaste (500 ppm F⁻) ab dem 6. Lebensmonat bis zum 2. Lebensjahr. Sie empfehlen mit einer erbsengroßen Menge dieser Zahnpaste zweimal täglich vom 2. bis zum 6. Lebensjahr zu putzen. Höher konzentrierte Zahnpasten (1000 bis 1500 ppm F⁻) sollten nach dieser Zeit verwendet werden. Mitropoulos et al. (1984) empfehlen die Anwendung höher konzentrierter Zahnpasten, sobald der erste permanente Molar durchgebrochen ist.

2.3 Wirkmechanismen von Fluoriden

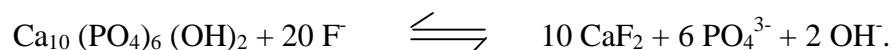
2.3.1 Chemische Struktur vom Zahnschmelz

Die Entwicklung polarisationsoptischer Verfahren lieferte Einblicke in die Struktur und den kristallinen Aufbau des Schmelzes (Meyer 1951, Carlström 1964). Etwa 96-98% des Schmelzes bestehen aus anorganischem Mineral, das in Kristallform in den Schmelzprismen strukturiert ist (Bößman 1980). Die restlichen 2-4% setzen sich vor allem aus Wasser und organischen Bestandteilen wie Proteinen (58%) und Lipiden (40%) zusammen, die als eine Art Bindungskitt und Leitungssystem zwischen den Kristalliten und Prismen fungieren. Den anorganischen Anteil des Schmelzes bildet der

Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ bzw. der Fluorhydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$ oder Fluorapatit. Fluorapatit weist eine gegenüber bakteriellen Säureangriffen stabilere Kristallgitterstruktur auf (Robinson et al. 2004). Die Widerstandsfähigkeit des Schmelzes steigt mit zunehmendem Mineralisationsgrad, sowohl in der initialen Mineralisationsphase (Bildung und Mineralisation organischer Matrix), der präeruptiven Schmelzreifungsphase (Wachstum der Schmelzkristallite und Verlust an Wasser und Proteinmatrix) als auch der posteruptiven Schmelzreifungsphase (Erhärtung der Schmelzgefüge und Erhöhung der Resistenz gegen Karies). Da der Zahnschmelz wie ein Molekularsieb bzw. ein Ionenaustauscher funktioniert (Wannenmacher 1937), können Fluoridionen in allen drei Entwicklungsphasen die Mineralisation des Schmelzes positiv fördern, am dringendsten werden sie aber in der posteruptiven Schmelzreifungsphase benötigt, da hier der Zahnschmelz kariogenen Angriffen ausgesetzt ist (Robinson et al. 2003).

2.3.2 Kariespräventive Wirkung der Fluoride

Der kariesprotektive Effekt von Fluoriden beruht auf mehreren Mechanismen. In der posteruptiven Phase finden am Zahnschmelz zwei Arten von Fluorid/Apatit-Interaktionen statt: Inkorporation ins Kristallgitter und Bindung an die Kristalloberflächen; beide Interaktionen haben Einfluss auf die Löslichkeit des Apatits. Nach lokaler Applikation von Fluoriden in Konzentrationen über 10 ppm F^- (ten Cate 2003) kommt es zur oberflächlichen Auflösung von Hydroxylapatit und Bildung von Calciumfluorid (CaF_2) in einer „Sofortreaktion“ (Mühlemann et al. 1967):



Diese CaF_2 -Schicht bedeckt den Zahn und bildet ein Fluoridreservoir, dessen Fluoridionen mit der Plaque und den Schmelzkristallen in Wechselwirkung treten und ein pH-kontrolliertes Fluoridreservoir für Remineralisationsprozesse darstellen (Kirkegaard 1977a, 1977b, Rölla und Ögaard 1986, Petzold et al. 2004).

Fluorid wird in das Kristallgitter des Schmelzes isomorph an Stelle der Hydroxylionen inkorporiert (Fejerskov et al. 1981). Fluorapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}_2$) ist wegen der stärkeren Bindung angrenzender Calciumionen und daher einer kompakten Kristallstruktur stabiler als Hydroxylapatit (Fischer et al. 1995, Robinson et al. 2004). Nelson et al. (1983) fanden, dass bereits 1 ppm F^- in sauren Pufferlösungen die Auflösungsrate von Apatiten um 20-30% senkt. Dagegen haben Amjad und Nancollas (1979), ten Cate und Duijsters (1983) und ebenso Borsboom et al. (1985) schon bei 0,1 bzw. 0,2 ppm F^- eine

solche kariesprophylaktische Wirkung von Fluorid festgestellt. Fluoride fördern den Remineralisationsprozeß und stoppen somit den Demineralisationsvorgang (ten Cate und Featherstone 1991, Shellis und Duckworth 1994, Featherstone 1999). Fluoride werden nach Lokalapplikation oder Auflösung der CaF_2 -Schicht in der interkristallinen Flüssigkeit akkumuliert und werden an die Kristalloberflächen adsorbiert. So wird der Hydroxylapatit mit Fluoridionen umhüllt und die Demineralisation gehemmt, wobei fluoridarme Areale weiterhin durch den bakteriellen Säureangriff aufgelöst werden (Fischer et al. 1995). Ein längeres Haften des CaF_2 -Niederschlages auf Zahnoberflächen und somit ein erhöhter Fluorideinbau in Schmelzporen und Diffusionskanäle kann durch Applikation von Fluoridlack (Heuser und Schmidt 1968) oder Aminfluorid (Mühlemann et al. 1967) erreicht werden. Während ihrer Anwesenheit gibt die CaF_2 -Deckschicht in einer „Spätreaktion“ sukzessiv Fluoridionen an die darunter liegende Schmelzschicht ab und baut ein Fluoridreservoir von Fluorapatit auf und fördert damit die Remineralisation (Seppä et al. 1982a, Clarkson und McLoughlin 2000, Petzold et al. 2004). Außerdem verzögern Fluoride die Progression der entstandenen kariösen Läsionen (Tabchoury et al. 1998). Das Gleichgewicht zwischen De- und Remineralisation ist von der Fluoridkonzentration im Speichel und in dentaler Plaque abhängig (Netuschil und Riethe 1985). Ebenso wird die Remineralisation beginnender kariöser Läsionen (Backer Dirks 1966) vom Fluoridgehalt der Zahnplaque positiv beeinflusst (Kolourides 1968, Klimek 1981).

Clement et al. (1981) und Ögaard et al. (1988, 1991) setzten Haifischzähne, deren Schmelz eine ähnliche Ausrichtung und Morphologie der Apatitkristalle wie der menschliche Schmelz zeigt (Dagulsi und Kerbel 1980, LeGeros et al. 1983), aber im Gegensatz zu diesem aus nahezu reinem Fluorapatit (3,7% F) besteht einer kariogenen Situation aus. Der Schmelz der Haifischzähne wurde sowohl in vitro als auch in situ wie der fluoridarme (0,1% F) menschliche Zahnschmelz aufgelöst. Obwohl ein hoher Fluoridgehalt im Zahnschmelz keinen Schutz vor kariogenen Attacken zu garantieren scheint (Tabchoury et al. 1998), gewährleistet die größere Verfügbarkeit von gelösten Fluoridionen eine qualitative und quantitative Verbesserung der Remineralisation des Schmelzes (ten Cate und Duijsters 1983, Buchalla et al. 2002). In Gegenwart von Fluoridionen ist die Remineralisationsgeschwindigkeit um das 2-3fache beschleunigt. Kolourides und Cameron (1980) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass remineralisierter Schmelz eine höhere Resistenz gegenüber Demineralisation besitzt. Duschner und Uchtmann (1985a) konnten mit der Interferenz-Mikroskopie nachweisen,

dass calciumfluoridreicher Oberflächenschmelz den Angriff starker Säuren hemmt. Die Dicke der CaF_2 -Schicht steigt mit zunehmender Azidität. Nach Aminfluorid-Applikation (pH 4,9) wurde eine säureresistente Schicht bis 0,7 μm Tiefe im Schmelz gegenüber von 0,3 μm bei Natriumfluorid (pH 5,5) beobachtet.

Fluoride haben neben der direkten Wirkung auf Zahnhartsubstanzen auch Einfluss auf Prozesse in der Plaque und Plaquebildung. Auf den bakteriellen Stoffwechsel üben Fluoride eine antiglycolytische Wirkung aus, außerdem haben sie oberflächenaktive Eigenschaften, indem sie die bakterielle Adhäsion durch Hemmung der Lipoteichonsäure beeinflussen (Streckfuss et al. 1980). Röllä (1977) führt die adhäsionsvermindernde Wirkung von Fluorid auf die Beeinflussung calcium-vermittelter Bindungsmechanismen zwischen Mikroorganismen und der Zahnoberfläche zurück. In der Bakterienzelle hemmen Fluoride die Enolase, das Enzym, das im Rahmen der Glycolyse Glycerinsäure-2-phosphat in Phosphoenolpyruvat und ATP überführt (Lohmann und Meyerhof 1934).

Bibby und van Kesteren (1940) fanden, dass weniger als 1 ppm F^- effektiv bei der Inhibition der Säureproduktion in vitro sind. Dagegen demonstrierte Gehring (1983) eine Hemmung des Säurebildungsvermögens erst ab 10 ppm F^- . Fluorid besitzt in dieser Konzentration eine bakteriostatische Wirkung (Gibbons und van Houte 1973, Balmelli et al. 1974).

2.3.3 Fluoridkonzentration in der dentalen Plaque

Nachdem in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts die Fluoridanalytik technisch verfeinert wurde, ließ sich der Fluoridgehalt dentaler Plaque zwischen 8 bis 130 ppm F^- bestimmen (Birkeland 1970, Hardwick 1970). Dagegen maßen Hardwick und Leach (1962) bis zu 179 ppm F^- . Jenkins und Edgar (1977) berichteten später über Werte von 10-35 ppm F^- . Fluorid wird von der dentalen Plaque aufgenommen und akkumuliert. Quellen des Fluorids sind der Speichel (Dawes und Weatherell 1990, Petersson et al. 2002), das Gingivalfluid und der Zahnschmelz. Die dentale Plaque enthält mit 20-100 $\mu\text{g F/g}$ ein Vielfaches der Fluoridkonzentration des Speichels (Tatevossian 1990). Ebenso ist die Fluoridkonzentration in der Plaquefluid höher als im Speichel (Vogel et al. 1992, 1997). Des weiteren belegten Dawes et al. (1965) und Hardwick (1970) eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Fluoridkonzentration im Trinkwasser und der in dentaler Plaque. Die Fluoridbindung in der Plaque erfolgt durch die Protein- und Polysaccharidmatrix (Grön et al. 1969, Birkeland und Röllä 1972), die Calciumionen

und durch Bakterien (Jenkins et al. 1969, Whitford et al. 1977, Gaugler et al. 1981). Ten Cate und Duijsters (1983), wiesen darauf hin, dass die Fluoridakkumulation in der Plaque auch über lange Zeit der Schmelzremineralisation dienen kann und Charlton et al. (1974) wiesen eine positive Korrelation zwischen dem Fluoridgehalt im Oberflächenschmelz und der Fluoridkonzentration in der Plaque nach. Bei jedem älteren Zahn sind cervical und approximal die höchsten Fluoridkonzentrationen zu messen, da an diesen Zahnflächen ein intensiver Kontakt mit der Plaque die Einlagerung von Fluorid in den Schmelz während der Remineralisationsphasen begünstigt.

2.3.4 Fluoridpräparate und -verbindungen im Vergleich

Grundsätzlich wird zwischen den zwei großen Gruppen der anorganischen und organischen Fluoride unterschieden (Tab. 1). Die drei bekanntesten anorganischen Fluoridverbindungen sind Natriumfluorid (NaF), Natriummonofluorophosphat (NaMFP) sowie Zinnfluorid (SnF₂). Als organische Fluoride kommen Aminfluoride und Fluorsilan zur Anwendung.

Tab. 1: Fluoridwirkstoffe in kosmetischen Mitteln und Arzneimitteln: Fluoridanteile zur Berechnung von Dosis und Anwendungsmengen (nach Schröder 1999)

	Summen- formel	Molekular- gewicht	Fluorid- anteil (%)	0,1% Fluorid entsprechen Gew.-%
Anorganische Fluoride				
Natriumfluorid	NaF	42	45,24	0,221
Natriummonofluorophosphat	Na ₂ PO ₃ F	144	13,19	0,758
Zinnfluorid	SnF ₂	157	24,25	0,412
Aminfluoride				
Olaflur	C ₂₇ H ₆₀ O ₃ N ₂ F ₂	499	7,62	1,312
Dectaflur	C ₁₈ H ₃₈ NF	287	6,62	1,511

2.3.4.1 Natriumfluorid (NaF)

Natriumfluorid war die erste Verbindung, mit welcher der karieshemmende Effekt lokal applizierter Fluoride Anfang 1940 in den USA festgestellt wurde (Knutson und Armstrong 1943, Bibby 1944). Das Alkalifluorid, Natriumfluorid, findet bei der Tablettenfluoridierung, Salzfluoridierung, bei Mundspüllösungen und Fluoridlacken

Anwendung. In den Anfangsphasen der Natriumfluoridanwendung als Wirkstoff in Zahnpasten konnten zunächst keine kariesprophylaktischen Effekte nachgewiesen werden (Murray 1976, Volpe 1977). Die damals als Abrasivstoffe den Zahnpasten zugefügten Calciumcarbonate und Calciumorthophosphate inaktivierten das Fluoridion durch Bildung von CaF_2 -Komplexen ($2 \text{ F}^- + \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{CaF}_2\downarrow$) (Grön und Brudevold 1967). Erst die Einführung anderer Abrasivstoffe, wie unlösliches Natriummetaphosphat (Gutherz 1968) und Calciumpyrophosphat (Muhler et al. 1955), führte zu einer Effektsteigerung (von der Fehr und Möller 1978). So konnten schließlich mit 0,22% NaF-haltigen Zahnpasten in einer zweijährigen Studie Kariesreduktionen zwischen 26 und 51% notiert werden (Gutherz 1968). Zahnpasten mit NaF als Wirkstoff dürfen 0,33% NaF enthalten, welches der erlaubten Konzentration von 0,15% F^- entspricht. NaF aus Zahnpasten besitzt wegen der schnellen oralen Clearance keine Substantivität (Netuschil 1991), diese kann jedoch mit Lackapplikationen verwirklicht werden (Schmidt 1964).

2.3.4.2 Natriummonofluorophosphat (NaMFP)

Natriummonofluorophosphat, $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$, enthält als einzige Fluoridverbindung kein ionisiertes, sondern kovalent an Phosphor gebundenes Fluorid. Bei NaMFP wird angenommen, dass es als ganzes Molekül durch eine Austauschreaktion mit Orthophosphation des Apatits aufgenommen wird (Duff 1983). Das seit 1950 bekannte NaMFP verdankt seinen Einzug als Wirkstoff in Zahnpasten der Kompatibilität mit Abrasivstoffen (Wagner und Weinert 1981, Grön und Ericsson 1983). Viele Autoren, darunter Hargraeves und Chester (1973) sowie James et al. (1977) bescheinigten NaMFP-Anwendungen kariesreduzierende Wirkungen von 23-43% bzw. 18-32% (von der Fehr und Möller 1978). NaMFP hydrolysiert bei der Diffusion durch die Plaque erst in der Mundhöhle zu einem Fluorid- und Phosphation, so dass dabei „naszierendes Fluorid“ entsteht (Ericsson 1967, Jackson 1982, Bruun und Thylstrup 1983). Diese Verbindung besitzt jedoch den erheblichen Nachteil, dass keine CaF_2 -Deckschicht gebildet wird (Klimek 1986, Hellwig et al. 1987, Hellwig et al. 1990) und damit eine schnelle orale Clearancerate ohne Substantivität eintritt.

Arends et al. (1984) fanden, dass NaMFP an die Kristallite adsorbiert und danach in das Kristallgitter inkorporiert wird. Bei einer NaMFP-Applikation werden heute drei mögliche Reaktionsmechanismen mit dem Zahnschmelz beschrieben (Duff 1983): zum einen wird NaMFP im Schmelz gegen PO_4^{3-} ausgetauscht, so dass es später zur

Umwandlung von Hydroxylapatit in Fluorhydroxylapatit bzw. Fluorapatit zur Verfügung steht. Weiterhin kann ein einfacher Austausch von NaMFP (FPO_4^{2-}) gegen HPO_4^{2-} stattfinden. Ebenso können Speichel- und Plaqueenzyme NaMFP hydrolysieren, sodass die freien Fluoridionen mit dem Zahnschmelz reagieren können. NaMFP diffundiert viel langsamer in den Schmelz als freies Fluorid, deshalb ist seine Akkumulation im Oberflächenschmelz niedriger als nach Applikation ionisierter Fluoride.

2.3.4.3 Aminfluorid (AmF)

Die Suche nach einer Verbesserung der Affinität der Fluoride zur Zahnoberfläche führte 1957 zur Entwicklung der organischen Aminfluoride durch Mühlemann und Schmid. Aminfluoride stellen Additionsverbindungen zwischen Fluorwasserstoff mit Fettaminen dar, wobei das Fluoridion mit Aminogruppen elektrostatisch verbunden ist (Mühlemann et al. 1957, Mühlemann und Schmid 1958, Mühlemann und Wolgensinger 1959). Genau wie bei den anorganischen Fluoriden liegt auch hier das Fluor in ionisierter Form als Anion vor und ihr organischer Molekülteil weist Kationencharakter auf (Mühlemann et al. 1960) (Abb. 2).

Die charakteristischen langkettigen aliphatischen Amine zeichnen sich als Tenside durch Oberflächenaktivität aus. Sie begünstigen den Transport in den Zahnschmelz und die Anreicherung bzw. Haftung auf den Zahnoberflächen. Da sie einen leicht sauren pH-Wert aufweisen wird die Bildung einer besonders langlebigen CaF_2 -Deckschicht auf den Zahnoberflächen gefördert (Abb. 3). Aminfluoride sollen bereits bei geringen Konzentrationen von weniger als 3 ppm F^- antiglycolytisch wirksam sein (Mühlemann et al. 1960, Bramstedt und Bandilla 1966, Yankell 1981, Gehring 1983). Mit einer homogenen CaF_2 -Schicht versehene Zahnoberflächen akkumulieren einen höheren Fluoridgehalt und weisen eine erhöhte Säureresistenz auf. Gülzow und Lang (1967) stellten bei mit Aminfluorid behandelten Zähnen deutlich verlängerte CRT (Colour reaction time)-Zeiten fest, was auf eine erhöhte Säureresistenz des Schmelzes hindeutete. Das bekannteste Aminfluorid stellt die Verbindung Nr. 297 - [N'-Octadecyltrimethyldiamin-N,N,N'-tris-(hydroxyethyl)-dihydrofluorid] dar, die die internationale Kurzbezeichnung „Olaflur“ trägt. Weitere Aminfluoridverbindungen sind die Verbindung Nr. 242, das Hetaflur und die Verbindung Nr. 335, das Dectaflur.

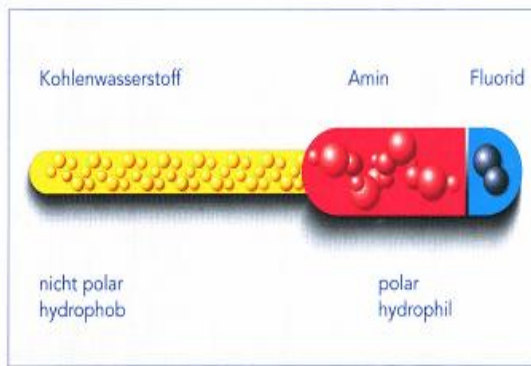


Abb. 2: Darstellung vom Aminfluorid Olaflur

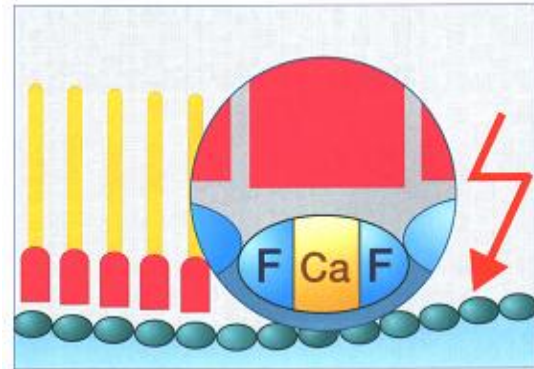


Abb. 3: Aminfluoride bilden eine CaF_2 -Schicht auf Zahnoberflächen aus, die als Fluoridreservoir wirkt

Die zusätzliche kariostatische Wirkung von Aminfluorid beruht auf der Konkurrenz mit Bakterien um die Pellikelbindungsstellen, wodurch die bakterielle Kolonisation der Zahnoberflächen behindert wird (Tinanoff et al. 1976, Gehring 1983, Renggli 1983, Bánóczy et al. 1987). Zahnschmelz, der mit Aminfluorid behandelt wurde, gibt dieses intermittierend über längere Zeit an die dentale Plaque und Mundflüssigkeit ab (slow releasing device) (Mirth 1980) und fördert die Remineralisation initial kariöser Schmelzläsionen (Nair und Schroeder 1981). Im Gegensatz zu anorganischen Fluoriden, weist Aminfluorid physico-chemische Eigenschaften auf, die eine besonders hohe und stabile Fluoridakkumulation im Oberflächenschmelz gewährleisten (Mühlemann et al. 1967, Uchtmann und Duschner 1982).

2.4 Effektivitätsbeurteilung der Fluoridpräparate

Ziel vieler Untersuchungen war eine verlängerte Reaktionszeit von Fluorid mit dem Zahnschmelz. 1964 wurde dann von Schmidt ein Fluoridlack entwickelt. Der Lack bewirkt durch Bildung einer CaF_2 -Deckschicht auf Zahnoberflächen eine lange Haftung und folglich eine erhöhte Fluoridaufnahme in den Schmelz. Infolgedessen gewährleistet Lack eine 40-50%ige Hemmwirkung des Karieszuwachses (Schmidt 1968, 1981, Gülzow 1968, Murray et al. 1977, Krasse 1996).

Die heute bekanntesten zwei Fluoridlacke sind Duraphat[®] und FluorProtector[®].

Duraphat[®] ist ein hydrophiler Fluoridlack auf neutraler Kollophoniumbasis mit 5 Gew.% NaF (= 2,26% F) (Heuser und Schmidt 1968).

FluorProtector[®] ist ein Lack auf Polyurethanbasis mit sauren Eigenschaften, der erstmals 1975 in einer Konzentration von 0,7 Gew.% F⁻ in Form vom organischen

Difluoro-Silan (2,2,(4),4-Trimethylhexamethylen-1,6-dicarbamato-[2-methoxy-4-(2-difluorohydroxysilyl)-ethyl-cyclohexan]) von Arends und Schuthof entwickelt wurde. Untersuchungen zur kariespräventiven Wirkung zeigten, dass dieser Lack auch in Konzentrationen von 0,05% und 0,1% F⁻ noch kariesprotektiv wirksam sein kann (De Bruyn und Arends 1985). Der Mineralverlust des mit 0,05%igem FluorProtector[®] touchierten Schmelzes war nur unwesentlich höher als nach einer Duraphat[®]-Behandlung (Volpe 1990). Seit Anfang 1986 wird FluorProtector[®] in Skandinavien und seit 1989 auch weltweit mit 0,1% F⁻ vertrieben.

Zahnpasten als Träger von kariespräventiven Fluoridverbindungen wurden 1964 vom „Council on Dental Therapeutics of the American Dental Association“ als therapeutisch wirksam anerkannt. Sie sind Mund- und Zahnpflegemittel und unterliegen in Deutschland dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG vom 15. Aug. 1974) und dürfen Fluoridkonzentrationen von höchstens 0,15% F⁻ enthalten. Diese maximale Fluoridkonzentration für Zahnpasten schreibt auch die Internationale Organization for Standardization (1995) vor. Um der Fluorosegefahr durch Verschlucken während der Mineralisationsphase permanenter Zähne zu begegnen, wurden Kinderzahnpasten mit einem Fluoridgehalt von 250 ppm F⁻ in den 80er Jahren eingeführt. Da jedoch die Wirksamkeit von 250 ppm-enthaltenden Zahnpasten nicht eindeutig bewiesen war (Reed 1973, Koch et al. 1990, WHO 1994), erfolgte 1998 die Erhöhung des Fluoridgehalts in Kinderzahnpasten auf 500 ppm F⁻. In den Niederlanden gibt es sogar Zahnpasten mit 750 ppm F⁻ für Kinder (Kalsbeek 1997, König 1999).

Zahnpasten stellen praktische und effektive Mittel zur Selbstapplikation von Fluoriden dar (Embery und Rölla 1992, Murray et al. 1992). Ihre Wirksamkeit wird mit Kariesreduktionen von 20-45% bei Mellberg und Ripa (1983) und zwischen 20-30% in den Arbeiten von Gülzow (1995) und Axelsson (1999) beschrieben. Marinho et al. (2003, 2004) bestätigten in ihren Metaanalysen die kariespräventive Wirkung von Fluorid-Zahnpasten. Die Autoren zeigten, dass zusätzlich zur Fluorid-Zahnpaste angewandte lokale Fluoride in Form von Spüllösungen, Gelen oder Lacken nur eine geringfügig (p=0,01) höhere Kariesreduktion bewirken.

3 Zielstellung

Die kariesprotektive Wirksamkeit von lokal applizierten Fluoridpräparaten wird immer noch *in vivo* oder *in vitro* an ihrer Fluorideinlagerungskapazität in den Zahnschmelz bewertet (Klimek et al. 1998, Inaba et al. 2002).

Das Ziel dieser Studie war es, die Fluorideinlagerung in Hydroxylapatit und Plaque aus verschiedenen Fluoridträgern zu untersuchen und die kariesprotektive Bewertung der *In-vitro*- und *In-vivo*-Methoden zu vergleichen.

1. In der vorliegenden Arbeit wurde ein *In-vitro*-Modell zum Fluorideinbau in Apatit erarbeitet, das an Stelle von Zahnschmelz den Einsatz von synthetischem Apatit erlaubte und die Korrelation zwischen dem Fluoridgehalt *in vitro* (synthetisches Hydroxylapatit) und *in vivo* (dentale Plaque und menschlichem Zahnschmelz) aufzeigen sollte. In diesem Zusammenhang wurden vier verschiedene Aminfluorid-Lösungen benutzt und diese auf ihre Fluorideinlagerungseffizienz in synthetisches Hydroxylapatit und in Plaque an 10 Probanden untersucht. Das *In-vitro*-Modell wurde an die Fluoridadsorptions- und -desorptionsstudien von Sefton et al. (1996) angelehnt, und die Fluorideinlagerung in das synthetische Hydroxylapatit hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Reaktionsparametern, wie Apatitmenge, Fluoridkonzentration, Reaktionszeit und pH-Wert untersucht.

2. Da der Fluoridgehalt im Schmelz durch vielfältige äußere Reaktionsbedingungen steuerbar ist, sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit auch der Fluoridgehalt der Plaque, in einem entsprechenden Modell, Bedeutung für die Effizienzbewertung der Fluoridapplikation hat und möglicherweise die Aussagekraft einer *In-vivo*-Fluorideinlagerung in den Schmelz ersetzen könnte. Dazu standen 98 Kinder im Rahmen einer Präventionsstudie mit fluoridhaltigen Lacken bzw. antibakteriell wirksamem Lack zur Verfügung.

3. Weiterhin sollte die Beeinflussbarkeit der Fluoridanreicherung in der Plaque und im Zahnschmelz untersucht werden. Dazu standen verschiedene Zahnpasten mit Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat oder Aminfluorid in der gleichen Konzentration von 1250 ppm F⁻ und abgestuft niedrigere Mengen von Aminfluorid 500 und 250 ppm F⁻, sowie die vier bereits genannten Aminfluorid-Lösungen (1500 ppm F⁻; GABA) zur Verfügung.

Es sollte in diesem Zusammenhang dosisabhängig die Fluoridanreicherung in der Plaque und im Zahnschmelz nach dem Zähneputzen, die Clearance der FluoridAuswaschung aus der Plaque sowie mögliche chemisch bedingte Unterschiede in der Fluoridakkumulation nach Anwendung der verschiedenen Präparate betrachtet werden.

4. Da im In-vitro-Modell die gleichen Präparate wie in vivo angewendet wurden, sollte ein Vergleich der Aussage des In-vitro- und In-vivo-Modells versucht werden.

4 Material und Methoden

4.1 Probandengut

Zur Untersuchung des Fluoridgehaltes in der dentalen Plaque und im Zahnschmelz standen folgende zwei Probandenkollektive beiderlei Geschlechts zur Verfügung:

- a) Erwachsene (Mitarbeiter der Poliklinik) mit oralen Gesundheitsparametern, die in Tabelle 2 aufgelistet sind und
- b) Kinder einer Präventionsstudie, deren klinische Daten ebenfalls in Tabelle 2 zusammengefasst wurden.

Tab. 2: Klinische Parameter der Probandenkollektive

	n	Alter	DMFT	DMFS	API	PBI
Erwachsene	12	36,7	13,75	37,00	64,33	44,83
Kinder	98	12,5	1,10	1,19	55,48	58,70

Entsprechend dem WHO-Standard (1987) konnten der DMFT, DMFS, sowie API (Lange 1990) und PBI (Saxer und Mühlemann 1975) unter den klinischen Parametern aufgenommen werden.

Das jugendliche Kollektiv wurde 1998 aus primär gesunden und sanierten Kindern der 2. Klasse rekrutiert und in drei homogene Gruppen eingeteilt. Die Kinder wurden im vierteljährlichen Rhythmus mit Duraphat[®] (2,26% F⁻) (Colgate, Hamburg), Cervitec[®] (1% CHX) (Ivoclar Vivadent AG, Schaan/Liechtenstein) oder einer Kombination aus FluorProtector[®] (0,1% F⁻) (Ivoclar Vivadent AG, Schaan/Liechtenstein) und Cervitec[®] insgesamt 18mal touchiert (Tab. 3).

Tab. 3: Gruppeneinteilung der Kinder

Gruppe	Anzahl Kinder	Kariespräventivum
1	31	Duraphat [®]
2	36	Cervitec [®]
3	31	FluorProtector [®] /Cervitec [®]

4.2 Untersuchtes Material der In-vitro- und In-vivo-Studie

In den klinischen und experimentellen Untersuchungen wurden nachfolgende Materialien benutzt:

1) Vier saure Aminfluorid-Lösungen:

Die in Tabelle 4 dargestellten Aminfluoridverbindungen (AmF) wurden in einer Konzentration mit 1500 ppm F⁻ aber unterschiedlichen pH-Werten zur Verfügung gestellt (GABA, Schweiz). Parallel zu diesen Präparaten wurden Natriumfluorid-Lösungen (NaF) mit 1500 ppm F⁻ und dem entsprechenden pH-Wert hergestellt, die die Bezeichnungen „NaF 241“, „NaF 297“, „NaF 335“ und „NaF 473“ trugen. Die Reaktionszeit dieser acht Lösungen mit 50 mg synthetischem Hydroxylapatit (HAP) („fast flow“, Fluka Biochemika, Deutschland) betrug 60 Minuten. Um gleiche pH-Bedingungen in den Natriumfluorid- und Aminfluoridansätzen zu gewährleisten, wurden zu den Natriumfluoridansätzen bei diesen Messreihen zusätzlich Orthophosphorsäure (H₃PO₄) zugesetzt (Tab. 4).

Tab. 4: Getestete Aminfluoridverbindungen, ihr pH-Wert und Natriumfluorid-Äquivalente

Nr. der AmF-Verbindung	chemische Natur	Wirkstoffbezeichnung INN ^a	pH-Wert	äquivalente NaF-Lösung	Menge an H ₃ PO ₄ ^b (µl)
AmF 241	N,N-Bis-(hydroxyethyl)-stearylamin-hydrofluorid	Steraflur	4,10	„NaF 241“	286
AmF 297	N'-Octadecyltrimethylen-diamin-N,N,N'-tris-(hydroxyethyl)-dihydrofluorid	Olaflur	4,27	„NaF 297“	194
AmF 335	9-Octadecenylamin-hydrofluorid	Dectaflur	4,93	„NaF 335“	180,5
AmF 473	N,N-Bis-(hydroxyethyl)-octadecylamin-hydrofluorid	Xidecaflur	4,36	„NaF 473“	244

^aINN = International Nonproprietary Name (deutsch: von der WHO vergebene Kurzbezeichnung)

^bH₃PO₄ = H₃PO₄-Menge, um im Reaktionsansatz gleiche pH-Bedingungen zu gewährleisten

2) Experimentelle Zahnpasten:

Die in Tabelle 5 dargestellten fünf Zahnpasten* (B-F) mit unterschiedlichen Fluoridverbindungen bzw. -konzentrationen und eine fluoridfreie Zahnpaste* (A) wurden in einer mehrwöchigen In-vivo-Studie auf ihre Fluoridierungseffizienz der dentalen Plaque und des Schmelzes untersucht.

* Die Zahnpasten wurden freundlicherweise von der Firma GABA (Lörrach, Deutschland) zur Verfügung gestellt.

Tab. 5: Fluoridkonzentrationen, -verbindungen und pH-Werte der getesteten Zahnpasten

Zahnpaste	F⁻-Konzentration	F⁻-Verbindung	pH-Wert
Prüfpräparat A :	fluoridfrei		7,3
Prüfpräparat B :	1250 ppm Fluorid als Natriumfluorid		7,5
Prüfpräparat C :	1250 ppm Fluorid als Natriummonofluorophosphat		7,2
Prüfpräparat D :	1250 ppm Fluorid als Aminfluorid Olaflur (= elmex [®])		4,7
Prüfpräparat E :	500 ppm Fluorid als Aminfluorid Olaflur (= elmex [®] Kinder-Zahnpaste, BRD)		4,8
Prüfpräparat F :	250 ppm Fluorid als Aminfluorid Olaflur (= elmex [®] Kinder-Zahnpaste, Schweiz)		4,8

4.3 Screeningmodell zur Fluorideinlagerung in synthetisches Hydroxylapatit

Das Prinzip des In-vitro-Modells zur Fluoridbindung an synthetisches Hydroxylapatit bestand in der Herstellung einer Apatitsuspension in Phosphatpuffer bei pH 7,0 oder pH 5,0, Zugabe einer Fluoridlösung bekannter Konzentration, Reaktion des Apatits über eine bestimmte Zeit mit dem Fluorid, Sedimentation des Minerals durch Zentrifugation und Bestimmung der Fluoridkonzentration und des pH-Wertes im Überstand sowie in einem Aliquot der Ausgangsfluoridlösung (Abb. 4).

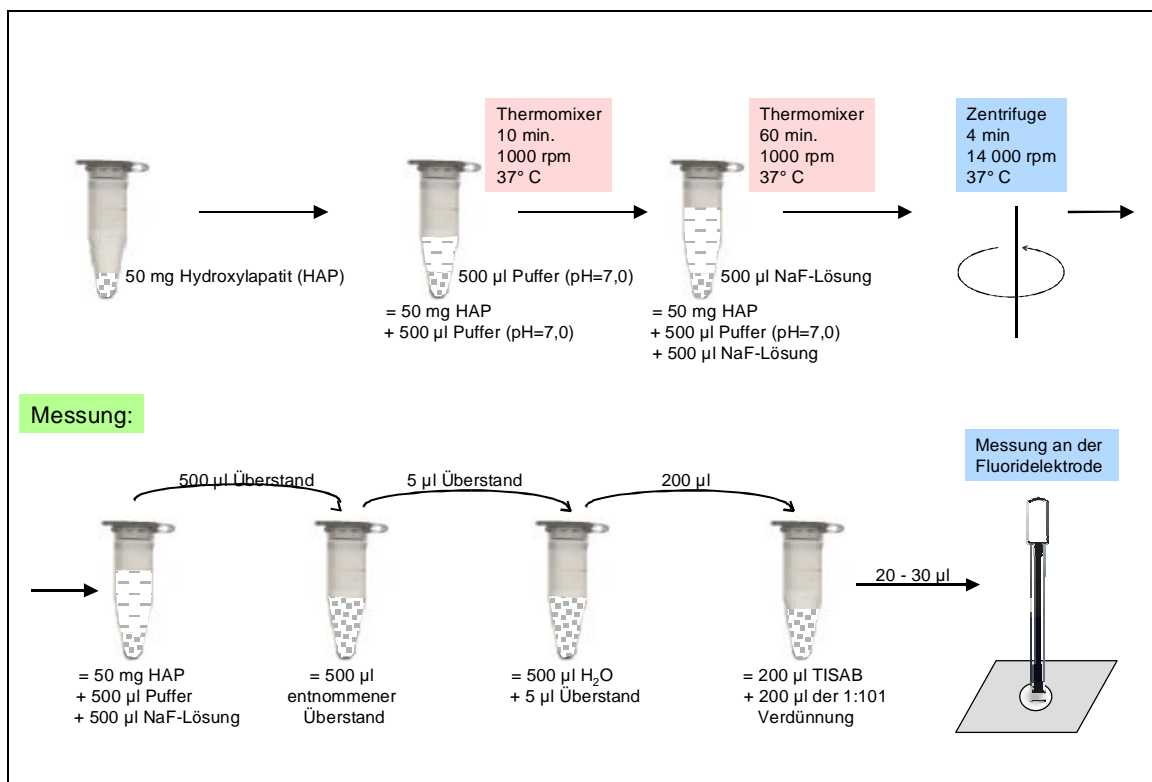


Abb. 4: In-vitro-Modell zur Fluorideinlagerung an synthetischen Hydroxylapatit

Folgende Geräte fanden Anwendung:

- 1) Analysenwaage (RC 210 D-0D1, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland)
- 2) Thermomixer comfort (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
- 3) Zentrifuge (5417R, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland)
- 4) Fluoridsensitive Elektrode (Orion, Kombinationselektrode 96-09, USA) in Verbindung mit einem
- 5) Microprocessor pH/Ion Meter pMX 3000 (WTW, Weilheim, Deutschland)
- 6) pH Meter (Präzisions-pH-mV-Meter pH 522, WTW GmbH, Weilheim, Deutschland)
- 7) Reaktionsgefäße mit 1500 µl Fassungsvermögen (Carl Roth GmbH & Co. Karlsruhe, Deutschland)

4.3.1 Am Screeningmodell untersuchte Variablen

Um optimale Untersuchungsparameter zwischen dem Apatit und dem Fluoridpräparat zu gewährleisten wurden folgende Parametereinflüsse getestet:

1. Hydroxylapatitmenge: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 und 100 mg
2. Reaktionszeit: 5, 10, 20, 60 Minuten und 2, 8, 24 und 48 Stunden
3. Fluoridkonzentration: 375 - 6000 ppm F⁻ als NaF
4. pH-Wert: 5,0 oder 7,0
5. außerdem: Einsatz der zu testenden vier AmF-Verbindungen mit 1500 ppm F⁻ und pH-Werten von 4,1 bis 4,93.

Der Sörensen-Phosphatpuffer wurde mit Na₂HPO₄·2H₂O und KH₂PO₄ in einer Konzentration von 0,05 mol/l hergestellt (Rauen 1964). Niedrigere pH-Werte wurden

mit der KH_2PO_4 -Lösung bei Zusatz von konzentrierter 85%iger Orthophosphorsäure gewonnen.

6. Folgende Kontrollen wurden mitgeführt:

- a) Phosphatpuffer mit Fluoridlösung ohne Apatit (Fluoridkontrollwert = FW) und
- b) Apatit in Phosphatpuffer ohne Fluoridlösung (Apatitkontrollwert = AW).

7. Desorption: Um zwischen den am Apatit und den in der wässrigen Phase an der Kristalloberfläche des Apatits gebundenen Fluoridionen zu unterscheiden, wurde nach einstündiger Reaktion von 50 mg HAP mit 750 ppm F^- (als NaF) bei pH 5,0 bzw. 7,0; das Apatitsediment nach vollständig entnommenem Überstand mit 1 ml Pufferlösung resuspendiert und sedimentiert. Dieser Vorgang wurde weitere zweimal wiederholt und in den jeweiligen Überständen die Fluoridionenkonzentrationen durch Doppelbestimmungen ermittelt.

4.4 Fluorideinlagerung in vivo

4.4.1 Langzeitstudie zur Fluoridanreicherung im Schmelz und in dentaler Plaque nach Lackapplikationen

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Resultate der Fluoridanreicherung im Zahnschmelz und in der dentalen Plaque nach einer 5jährigen klinisch-experimentellen Langzeitstudie mit einem Fluorid- und/oder Chlorhexidin-Lack. Bei 11-13jährigen Probanden wurden drei Monate nach der letzten Lacktouchierung Plaqueentnahmen aus dem Approximalraum kariesfreier oder füllungsfreier Zähne 15/16, 35/36 und 45/46 durchgeführt (Kap. 4.5.2.1).

Des weiteren wurde an einem der Zähne 11 oder 21 eine In-vivo-Schmelzbiopsie zur Bestimmung des Fluoridgehaltes im Oberflächenschmelz vorgenommen (Kap. 4.5.3.1).

4.4.2 Regime zur Untersuchung der Fluoridkonzentration in der Plaque nach Einwirkung der vier Aminfluorid-Lösungen

Der Testung der vier sauren 1500 ppm aminfluoridhaltigen Lösungen (AmF 241, AmF 297, AmF 335, AmF 473) an 10 Probanden hinsichtlich der Fluorideinlagerung in Plaque, ging eine Reinigung der Approximalräume mit Zahnseide und einwöchige Anwendung der fluoridfreien Zahnpaste (Zahnpaste A; GABA, Schweiz) voraus. Am Plaqueentnahme-Tag wurden die Probanden angehalten sich 30 Minuten vor dem Spülvorgang mit der fluoridfreien Zahnpaste drei Minuten die Zähne zu putzen. Danach

schloss sich ein einminütiges intensives Spülen mit 10 ml der jeweiligen Fluoridlösung an. Ein Nachspülen mit einem Volumen von 10 ml Leitungswasser wurde für ca. fünf Sekunden erlaubt. Bis zur Plaqueentnahme in 30 Minuten durften die Probanden weder etwas essen noch etwas trinken.

4.4.3 Regime der Mundhygiene-Studie mit Zahnpasten

An 12 erwachsenen Probanden wurde in einer Doppel-Blindstudie die Einlagerung von Fluoriden in Plaque und Schmelz aus fünf Zahnpasten mit unterschiedlichen Fluoridverbindungen bzw. -konzentrationen getestet. Neben 1250 ppm als NaF, AmF oder NaMFP wurden zwei Kinderzahnpasten mit 500 und 250 ppm F⁻ als AmF getestet (Tab. 5).

Zu Beginn wurden bei allen Probanden Plaqueentnahmen (Kap. 4.5.2.1) aus drei Approximalräumen und eine Schmelzbiopsie (Kap. 4.5.3.1) an einem Frontzahn des Oberkiefers als „Ausgangswerte“ entnommen und dabei die Fluoridkonzentration im Oberflächenschmelz und in der Plaque, als durch die „individuelle Zahnpaste“ verursacht, bezeichnet. Im Anschluss erfolgte eine professionelle Zahnreinigung des Ober- und Unterkiefers (AirFlow S1, EMS; pluradent AG & CoKG). Die Probanden wurden instruiert während der gesamten Studiendauer zweimal täglich, drei Minuten in ihrer gewohnten Putztechnik mit der jeweils zugeteilten Zahnpaste die Mundhygiene zu betreiben, danach mit einem Volumen von ca. 10 ml Wasser nachzuspülen und keine weiteren Fluoridpräparate zu verwenden.

Die Entnahme der Plaque erfolgte aus drei definierten Approximalräumen nach 30 Minuten bzw. 12 Stunden mit entsprechender Bezeichnung, am vierten bzw. achten Tag der jeweiligen Zahnpastenanwendung (Abb. 5).

Nach anschließender einwöchiger Anwendung der fluoridfreien Zahnpaste A („wash out“) wurden die „Basiswerte“ für den Fluoridgehalt der Plaque und des Zahnschmelzes ermittelt. Diese „wash-out“-Phase ging jeder Testung der verschiedenen Fluorid-Zahnpasten voraus.

Nach jeder Plaqueentnahme wurden alle Zahnzwischenräume mit einer fluoridfreien Zahnseide (Glide Floss, Gore bzw. Satinfloss, Oral-B) gereinigt.

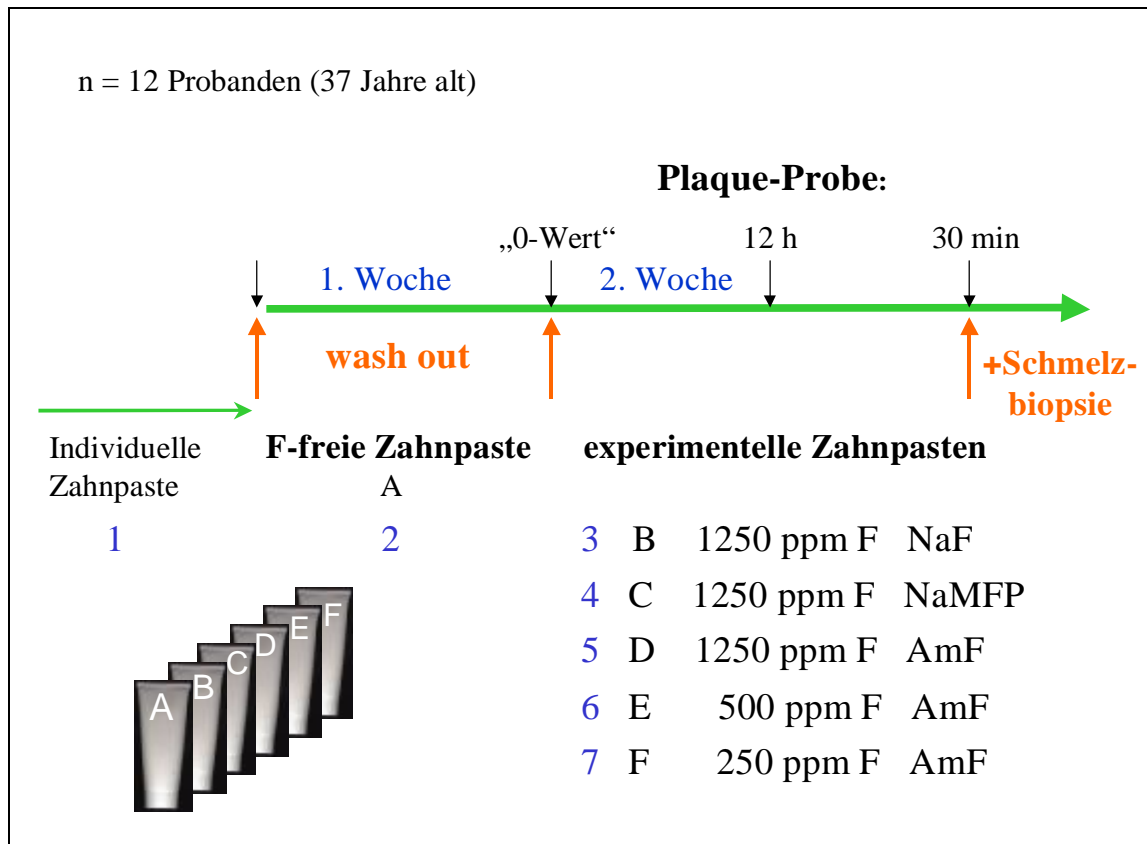


Abb. 5: Design und Verlauf der In-vivo-Studie mit sechs Test-Zahnpasten

Am Ende der experimentellen Anwendung (8. Gebrauchstag) einer fluoridhaltigen Zahnpaste wurde weiterhin eine Schmelzbiopsie, unmittelbar nach Entnahme der Plaque, zur Ermittlung des Fluoridgehaltes im Oberflächenschmelz vorgenommen.

Zusätzlich wurde die Clearance der Fluoridauswaschung aus der Zahnplaque über einen Zeitraum von 12 Stunden nach Anwendung der 1250 ppm AmF-Zahnpaste (elmex[®]) bestimmt. Die Plaqueproben wurden 30 Minuten, 1, 2, 4, 6 und 12 Stunden nach dem Zähneputzen entnommen.

4.5 Methoden

4.5.1 Fluoridbestimmung in den Reaktionsüberständen des Screeningmodells

An der fluoridsensitiven Elektrode in Verbindung mit einem Microprocessor pH/Ion Meter pMX 3000 (WTW, Weilheim, Deutschland) wurden nach dem Verfahren der direkten Potentiometrie und Eichkurventechnik (Venkateswarlu 1994) der Fluoridgehalt im Überstand der Reaktionsansätze mit synthetischem Hydroxylapatit untersucht.

Die ionensensitive Schicht der Fluoridelektrode (Abb. 6) besteht aus einem mit Europium dotierten Lanthanfluorid-Einkristall (LaF_3), der einen festen Ionenleiter für Fluoridionen darstellt. In Abhängigkeit von der Fluoridionenkonzentration der Probelösung stellt sich ein Potenzial ein. Es wurde durch Zusatz einer TISAB-Lösung stets bei konstanter Ionenstärke und konstantem pH-Wert gearbeitet.



Abb. 6: Fluoridbestimmung an der fluoridsensitiven Elektrode (Orion 96-09)

Die Eichung mit 2, 5, 10 und 20 ppm F^- (aus Tritisol[®]-1000 mg F^-/l ; Merck, Darmstadt; Deutschland) (Tab. 10 im Anhang) wurde viermal täglich durchgeführt. Die Hydroxylapatitüberstände der Reaktionsansätze wurden mit TISAB I[®] 1:2 verdünnt und 20-30 μl an der Fluoridelektrode zur Bestimmung verwendet (Abb. 7).

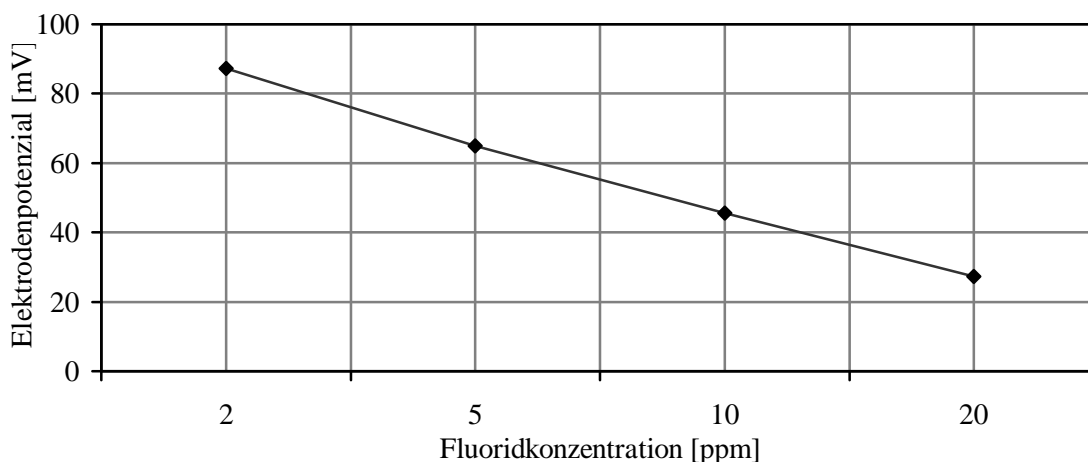


Abb. 7: Eichkurve für die Fluoridbestimmung im Überstand des In-vitro-Modells

4.5.2 Fluoridbestimmung in der dentalen Plaque

4.5.2.1 Gewinnung der Plaque-Proben

Die Plaquegewinnung fand aus jeweils drei Approximalräumen (15/16, 35/36, 45/46) (Abb. 8) unter relativer Trockenlegung mit drei „Maxi-Dental-Floss“ statt (Gruss Prophylaxe, Wülfrath, Deutschland), die mit dem Reaktionsgefäß zuvor an der Analysenwaage (RC 210 D-0D1, Sartorius AG, Deutschland) gemeinsam gewogen wurden. Unmittelbar nach der Plaqueentnahme wurden die Fäden aus dem Flosshalter geschnitten und in ein Kunststoffreaktionsgefäß überführt. Die Reaktionsgefäße wurden nochmals gewogen, um aus der Differenz das Nettoplaquegewicht (in mg) zu ermitteln. Die durchschnittliche Plaquemenge betrug $5,85 \pm 1,97$ mg. In jedes Reaktionsgefäß wurden 150 μ l des 1:10 mit Aqua destillata verdünnten TISAB III[®] (Total ionic Strength Adjusting Buffer, Orion Research Inc., Cambridge, USA) zur Suspendierung zugegeben und bis zur Fluoridmessung bei -20 °C aufbewahrt.



Abb. 8: Methode der Plaqueentnahme mit Maxi-Dental-Floss aus dem Approximalraum der Zähne 45/46

4.5.2.2 Bestimmung des Proteingehaltes der Plaque

Zur Proteinbestimmung, die neben dem Plaquegewicht die entnommene Plaqueproteinmenge charakterisieren sollte, wurde das Prinzip des Bicinchoninic Acid (BCA) Protein Assay Kits (Sigma Product-No. B-9643, Sigma Dignostics, St. Luors, USA) benutzt. Das Verfahren beruht auf der Reduktion von alkalischem Cu(II) zu Cu(I), das mit der

Peptidbindung der Proteine einen farbigen Komplex bei einem Absorptionsspektrum von 562 nm bildet.

Für die Eichkurve wurde 1 ml Proteinstandard (BSA) (Sigma Diagnostics, USA) auf 50 ml mit 0,85% NaCl-Lösung verdünnt, was einer Proteinkonzentration von 2 mg/ml entsprach (Tab. 11 im Anhang). Auf jeweils 100 µl Testflüssigkeit (Proteinstandard/NaCl) wurden 2 ml Proteinreagenzgemisch (Cu(II)SO₄/BCA) bestehend aus einem Volumenteil 4%iger Cu(II)-sulfat-Lösung (Reagenz B) und 50 Volumenteile Bicinchoninic-Acid-Lösung (Reagenz A) gegeben. Nach 30minütiger Inkubation bei 37°C im Brutschrank (Heraus VT 5042 EK/N2, Hanau, Deutschland) und Abkühlung auf Zimmertemperatur, wurde die Extinktion am Spektralphotometer (Spectronic® Instruments GenesysTM 5, Inc.; New York, USA) bei einer Wellenlänge von 562 nm und einer Schichtdicke der Küvetten von 1 cm gemessen. In der Tabelle 6 sind die zur Erstellung der Eichkurve verwendeten Proteinkonzentrationen dokumentiert. Die im gewählten Konzentrationsbereich lineare Eichkurve zeigt die Abbildung 9.

Tab. 6: Zur Eichung verwendete Proteinkonzentrationen und Pipettierschema

Konzentration (mg/100 ml)	Protein- standard (µl)	0,85% NaCl (µl)	TISAB III [®] (1:10 verdünnt) (µl)	Proteinreagenz gemisch (1:50) (ml)
0,0	0	50	50	2
0,2	10	40	50	2
0,4	20	30	50	2
0,6	30	20	50	2
0,8	40	10	50	2
1,0	50	0	50	2

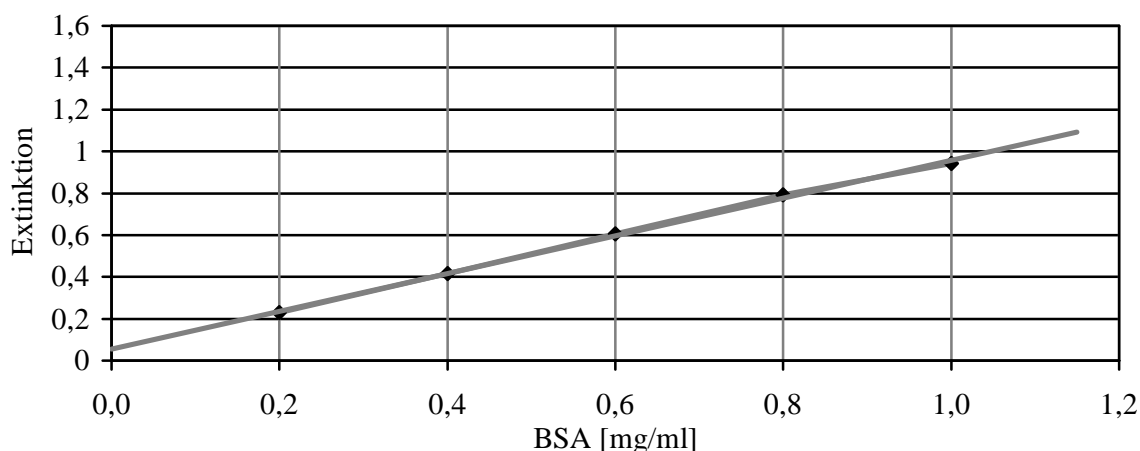


Abb. 9: Eichkurve zur Proteinbestimmung mit den zur Eichung verwendeten Standardproteinkonzentrationen bei 562 nm

Plaqueproben-Vorbereitung:

Die in 150 μl TISAB III[®]-Verdünnung befindlichen plaquebeladenen Floss-Fäden wurden, wie auch ein Leerwert, zwei Minuten bei Zimmertemperatur im Ultraschall-Bad (Banderlin SONOXREX RK 52 H, Berlin, Deutschland) zur Ablösung der Plaque behandelt und nachfolgend 50 μl davon mit 50 μl 0,85%iger NaCl-Lösung und 2 ml Proteinreagenzgemisch ($\text{Cu(II)SO}_4/\text{BCA}$) verdünnt, anschließend 30 Minuten im Brutschrank bei 37°C inkubiert und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur (20 Minuten) die Extinktion am Spectrophotometer bei $\lambda = 562 \text{ nm}$ bestimmt. (Die Berechnung der Plaqueproteinkonzentration aus den abgelesenen Extinktionen ist im Anhang).

4.5.2.3 Bestimmung des Fluoridgehaltes der Plaque-Proben

Für Doppelbestimmungen des Fluoridgehaltes der dentalen Plaque wurden jeweils 10 μl der Probenlösung mit 10 μl TISAB III[®] verdünnt und an der fluoridsensitiven Elektrode (Orion, Kombinationselektrode 96-09; USA) nach dem Verfahren der direkten Potentiometrie und der Eichkurventchnik gemessen (Venkateswarlu 1994) (Abb. 25 im Anhang). Die Aufnahme der Eichkurve erfolgte mit Tritisol[®]-Fluoridstandards (1000 mg F/l; Merck, Darmstadt, Deutschland), die in den Konzentrationsstufen 0,05; 0,1; 0,5; 1,0 und 2,0 ppm F hergestellt wurden (Tab. 10 im Anhang).

Nach der Bestimmung des Fluoridgehaltes der Plaque konnten mit nachfolgenden Gleichungen die Fluoridkonzentration pro Proteinanteil bzw. pro μg Plaque ausgedrückt werden.

$$\text{Fluorid/Plaque } [\mu\text{g/g}] = \frac{\text{Fluorid [ppm]} * 1,5^{-04}}{\text{Plaquemenge [g]}} * 1000$$

$$\text{Fluorid/Protein } [\mu\text{g/g}] = \frac{\text{Fluorid [ppm]} * 1,5^{-04}}{\text{Protein [g]}} * 1000$$

4.5.3 Fluoridbestimmung im Zahnschmelz

4.5.3.1 Gewinnung der Schmelzbiopsie-Proben

Für diese Untersuchung konnte das Biopsieverfahren (Venkateswarlu 1977), das auf der Säurelöslichkeit des Zahnschmelzes beruht, herangezogen werden. Die Biopsie wurde im mittleren Drittel der kariesfreien Labial- bzw. Bukkalflächen der Zähne 11 oder 21 bei Kindern bzw. der Zähne 14-24 bei Erwachsenen durchgeführt (Abb. 10).

Die Zahnfläche wurde mit Watterolle gereinigt, mit Luftbläser getrocknet und anschließend drei kreisrunde (3 mm Ø) Filterpapierplättchen mit 5 µl Perchlorsäure (HClO₄, 1 mol/l; pH 5,5) beschickt und mit einer Pinzette für 30 Sekunden auf der vestibulären Zahnfläche fixiert (Abb. 10).



Abb 10: Durchführung der Schmelzbiopsie durch Applikation säuregetränkter Filterpapierplättchen auf die vestibuläre Zahnfläche

Die Filterpapierplättchen wurden in ein mit 100 µl Natriumacetatlösung (1 mol/l) gefülltes Reaktionsgefäß überführt und dieses bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt.

4.5.3.2 Methode der Calciumbestimmung

Um die durch die Biopsie gelöste Schmelzmenge bzw. ihren Fluoridgehalt zu berechnen, wurde der Calciumgehalt der Biopsielösung an einem Atomabsorptionsspektrometer AAS 1100 B (Perkin - Elmer, USA) ermittelt.

Zur Kalibrierung des Gerätes dienten Tritisol[®]-Standards (1000 mg Calcium/l; Merck Eurolab GmbH, Darmstadt) mit Konzentrationen von 0,5-4,0 ppm Calcium, denen Na₂-EDTA-Lösung (Dinatriumdihydrogenethylendinatiumtetraacetat-2-hydrat, 1 mol/l, pH 5,5) zugefügt wurde (Tab. 7).

Tab. 7: Zur Eichung des AAS verwendete Calciumkonzentrationen

ppm Calcium	mmol/l Calcium
0,5	0,012
1,0	0,025
2,0	0,05
4,0	0,1

Zur Bestimmung des Calciumgehaltes wurden den Biopsieproben jeweils 2 µl entnommen und mit 1 ml Na₂-EDTA-Lösung verdünnt, um so Schwermetallkomplexe zu binden. Die abgelöste Calciummenge jeder Biopsie ließ sich durch folgende Formel berechnen:

$$\text{Calcium}_{\text{gelöst}} [\text{mg}] = \frac{\text{Calciumwert}_{\text{gemessen}} [\text{mg}] * 1 \text{ ml} * \text{Biopstatgesamtmenge} [\mu\text{l}]}{2 \mu\text{l} * 1000 \text{ ml}}$$

Da nach Retief et al. (1971) die Calciumkonzentration im Schmelz mit 37% als konstant angesehen wird, ergab sich für die Menge des abgelösten Schmelzes:

$$\text{Schmelz}_{\text{gelöst}} [\text{mg}] = \frac{\text{Calcium}_{\text{gelöst}} [\text{mg}] * 100\%}{37\%}$$

4.5.3.3 Fluoridbestimmung der In-vivo-Schmelzbiopsie-Proben

Hierzu wurden Tritisol®-Standardlösungen (1000 mg F/l; Merck) mit Natriumacetat (1 mol/l) auf Fluoridkonzentrationen von 0,1; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; und 20,0 ppm eingestellt und eine Eichkurve aufgenommen (Abb. 25 und Tab. 10 im Anhang).

Die Schmelzbiopsie-Proben wurden als Doppelbestimmungen an der fluoridsensitiven Elektrode vermessen und folgender Rechenweg eingeschlagen:

Absoluter Fluoridgehalt in der Analysenlösung:

$$\text{Fluorid}_{\text{Analyse}} [\text{mg}] = \frac{\text{Fluorid}_{\text{gemessen}} [\text{mg}] * 0,105 \mu\text{l}}{1000 \mu\text{l}}$$

Durch Einbeziehung der Calciummessungen (Kap. 4.5.3.2) und Zugrundelegung von 37% (Manley und Hodge 1939) als konstant geltenden Calciumgehalt im Schmelz, konnte der Fluoridgehalt im Zahnschmelz durch folgende Formel berechnet werden:

$$\text{Fluorid}_{\text{Schmelz}} [\text{ppm}] = \frac{\text{Fluorid}_{\text{Analyse}} [\text{mg}] * 37\%}{\text{Calcium}_{\text{gelöst}} [\text{mg}] * 100\%}$$

Eine Zusammenfassung dieser beiden Gleichungen liefert eine vereinfachte Formel:

$$\text{Fluorid}_{\text{Schmelz}} [\text{ppm}] = \frac{\text{Fluorid}_{\text{gemessen}} [\text{mg}]}{\text{Calcium}_{\text{gemessen}} [\text{mg}]} * 740$$

4.6 Statistische Auswertung

Alle Proben wurden als Doppelbestimmungen ermittelt und die Mittelwerte mit Standardabweichungen berechnet.

Die prozentuale bzw. spezifische Fluoridanreicherung (mg F/g HAP) im Screeningmodell an Apatit wurde aus der Differenz zwischen eingesetzter Konzentration und der Konzentration im Überstand nach der Reaktion zwischen Apatit und angebotenen Fluoridionen errechnet. Es wurden stets 10- bzw. 12 Reaktionsansätze pro untersuchtem Einflussparameter analysiert.

Die Fluoridkonzentration in der Plaque wurde in ppm mit den Bezugsgrößen Gewicht der Plaque oder Proteingehalt der Plaque ausgedrückt. Die Fluoridkonzentration im Schmelz wurde ebenso in ppm pro abgelöster Schmelzmenge berechnet.

Die erreichte Fluoridanreicherung in der dentalen Plaque mit den verschiedenen Präparaten wurde mit dem Friedman-Test auf signifikante Unterschiede überprüft und Differenzen zwischen den Präparaten mit dem Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben bewertet.

Für die Schmelzbiopsiebefunde wurde der Mann-Whitney Test für unabhängige Stichproben eingesetzt.

Sofern im Text keine p-Werte aufgeführt sind, bezieht sich der Terminus „signifikant“ auf ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 11,5 für das Betriebssystem Windows.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen

5.1.1 Einfluss verschiedener Parameter auf die In-vitro-Fluoridbindung am synthetischen Hydroxylapatit

5.1.1.1 Wirkung steigender Hydroxylapatitmenge

Bei der Fluoridbindung mit steigenden Hydroxylapatitmengen (5-100 mg) konnte nach 60minütiger Reaktion sowohl bei pH 5,0 als auch bei pH 7,0 eine signifikant zunehmende Adsorption des Fluorids aus der Lösung festgestellt werden. Sie betrug für 5 mg HAP 11 bis 17% und erreichte bei 100 mg HAP 86 bis 95%. Die spezifische Fluoridbindung pro mg HAP war bei niedriger Apatitmenge hoch (13 bis 21 mg F⁻/g HAP) und fiel bei 100 mg auf 5-6 mg F⁻/g HAP.

An 50 mg HAP war nach einer Stunde bereits mehr als die Hälfte (58-68%) des Fluorids adsorbiert (Abb. 11). Bei saurem pH-Wert (5,0) war die Fluoridbindung generell um durchschnittlich 10% größer, als bei dem neutralen pH-Wert von 7,0. Dieser Unterschied konnte statistisch belegt werden ($p=0,005$). Alle Einzelwerte sind in der Tabelle 12 im Anhang zusammengefasst.

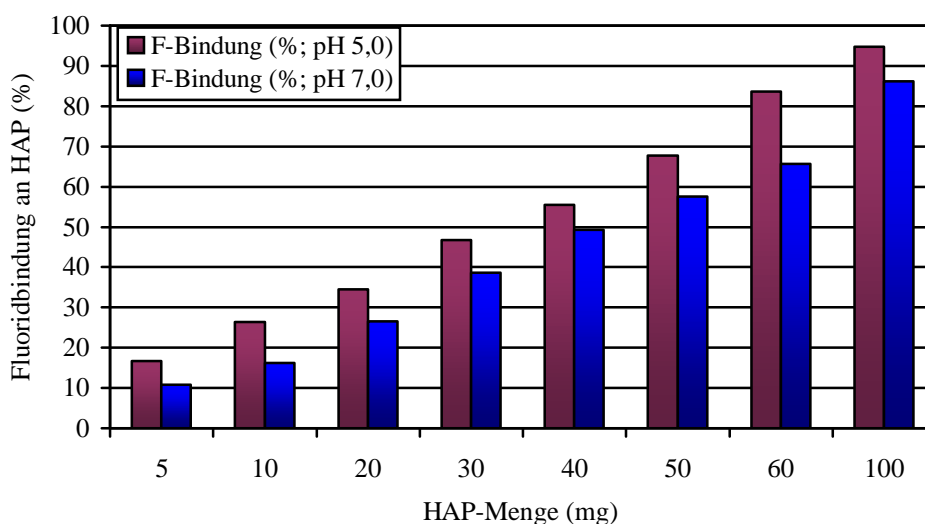


Abb. 11: Prozentuale Bindung von Fluorid (750 ppm F⁻ als NaF) an steigende HAP-Mengen bei pH 5,0 und 7,0 (Reaktionszeit: 60 Minuten; n=10 pro Apatitmenge); sowohl die Unterschiede zwischen den Apatitmengen als auch zwischen den pH-Werten sind jeweils alle signifikant ($p=0,005$)

5.1.1.2 Einfluss ansteigender Fluoridkonzentration

Nach einer Stunde Reaktionszeit von 50 mg HAP mit Fluoridkonzentrationen von 375 bis 3750 ppm konnte bei pH 7,0 eine scheinbare Sättigung des Hydroxylapatits mit 18 mg F⁻/g HAP festgestellt werden (Abb. 12). Weitere Steigerungen der Fluoridkonzentration bis 6000 ppm führten bis zu 20,7 mg F⁻/g HAP. Zwischen 375 und 3750 ppm F⁻ konnte eine lineare Steigerung der Fluoridbindung von 6 bis 18 mg F⁻/g HAP mit der Gleichung $y = 0,00381 \cdot x + 5,0125$ registriert werden. Signifikant war die Zunahme der Fluoridbindung bis 3750 ppm ($p=0,005$). Alle Einzelbefunde sind in der Tabelle 13 im Anhang aufgelistet.

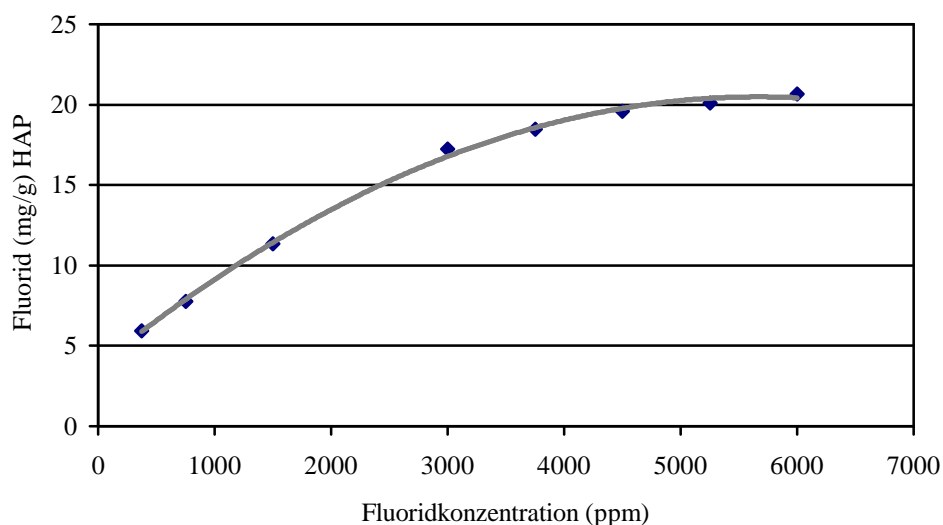


Abb. 12: Einfluss steigender NaF-Konzentrationen auf die Fluoridbindung an 50 mg HAP (Reaktionszeit: 60 Minuten; bei pH 7,0); die gebundenen Fluoridkonzentrationen bis zu einem Angebot von 3750 ppm F⁻ unterschieden sich signifikant ($p=0,005$), höhere Fluoridangebote führten zu statistisch nicht differenzierbaren Fluoridadsorptionen

5.1.1.3 Auswirkung unterschiedlicher Reaktionszeiten

Eine steigende Reaktionszeit von 5 Minuten bis 48 Stunden bei pH 5,0 und 7,0 mit einer konstanten Hydroxylapatitmenge von 50 mg und 750 ppm F⁻ führte zu einer kontinuierlich zunehmenden Fluoridadsorption (Abb. 13).

Nach einer Expositionszeit von 5 Minuten waren bereits zwischen 4 bis 7 mg F⁻/g HAP gebunden (Tab. 14 im Anhang). Dieser Wert erhöhte sich nach einer Stunde auf 8 bis 10 mg F⁻/g HAP. Auch nach 48 Stunden konnte immer noch eine signifikante Zunahme der Fluoridbindung bei beiden pH-Werten nachgewiesen werden ($p=0,028$). 98,2% F⁻ waren bei pH 5,0 aus der Lösung adsorbiert; bei pH 7,0 waren die Werte etwas

niedriger (91,3%). Statistisch nachweisbar war immer die generell niedrigere Fluoridbindung bei pH 7,0 gegenüber pH 5,0 bei allen untersuchten Reaktionszeiten ($p=0,005$).

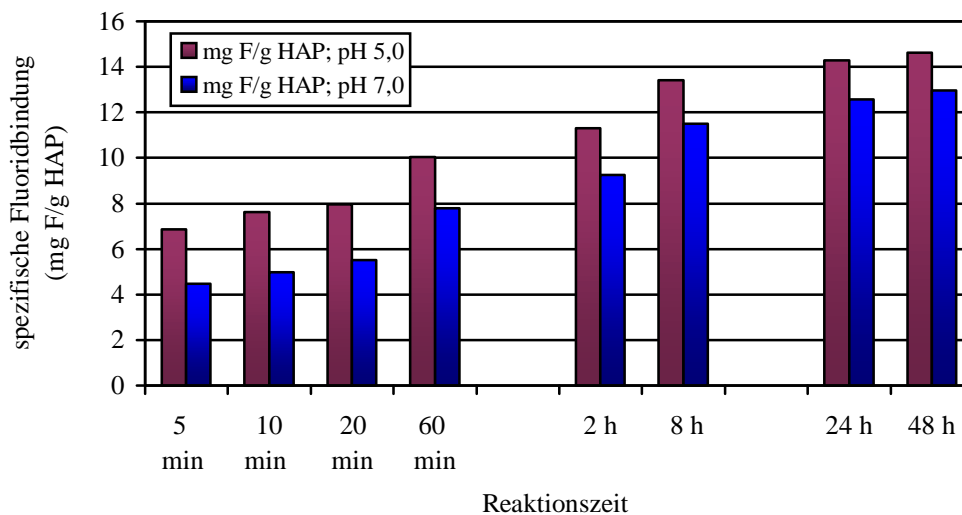


Abb. 13: Einfluss der Reaktionszeit auf die spezifische Fluoridbindung (mg F⁻/g HAP) an HAP, bei pH 5,0 und 7,0 (50 mg HAP; 750 ppm F⁻ als NaF); sowohl die Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten als auch zwischen den pH-Werten waren alle statistisch signifikant ($p=0,005$)

5.1.1.4 Einfluss des pH-Wertes auf die Fluoridbindung in vitro

Bei den Modelloptimierungen mit steigenden Hydroxylapatitmengen, steigender Reaktionszeit oder der Desorption (Kap. 5.1.2) des Fluorids bei pH 5,0 und 7,0, fiel generell auf, dass der Apatit bei saurem pH-Wert mit durchschnittlich 10% mehr Fluorid beladen wurde und somit eine höhere spezifische Fluoridbindung aufwies. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,005$) für das Modell mit 50 mg HAP; bei dieser Apatitmenge und Reaktionszeit von 60 Minuten streuten die Resultate am wenigsten (Abb. 14) (Tab. 15 im Anhang).

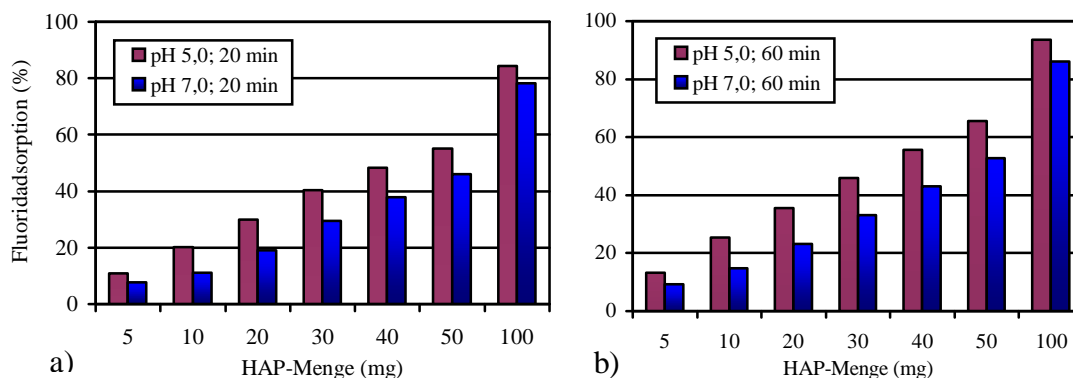


Abb. 14: pH-Einfluss (pH 5,0 oder 7,0) bei steigenden HAP-Mengen auf die Fluoridadsorption an HAP (%) bei (a) 20 und (b) 60 Minuten Reaktionszeit; die Differenzen zwischen den Reaktionszeiten und zwischen den HAP-Mengen waren signifikant mit $p=0,005$

5.1.2 Charakter der Fluoridbindung an Hydroxylapatit

Wenn 50 mg HAP nach einer Stunde Reaktionszeit bei pH 5,0 oder 7,0 nach dem Adsorptionsversuch mit 1 ml der jeweiligen Pufferlösung 3fach resuspendiert wurden, um schwach fixiertes Fluorid abzulösen, konnte eine geringe Abnahme des Fluoridgehaltes am synthetischen Hydroxylapatit festgestellt werden (Abb. 15). Bei pH 7,0 wurden 10% F^- desorbiert und bei pH 5,0 betrug diese Menge 7%. Bei der dritten Resuspendierung konnte keine weitere Fluoridablösung vom Hydroxylapatit gemessen werden. Die spezifische Bindung fiel entsprechend diesem Auswaschvorgang von 9,0 auf 8,1 mg F^- /g HAP bei dem pH-Wert 5,0 bzw. von 7,3 auf 6,0 mg F^- /g HAP beim pH-Wert 7,0. Selbst die geringere Fluoridfreisetzung bei pH 5,0 war gegenüber pH 7,0 mit $p<0,012$ signifikant. In der Tabelle 16 im Anhang sind die Resultate zusammengefasst.

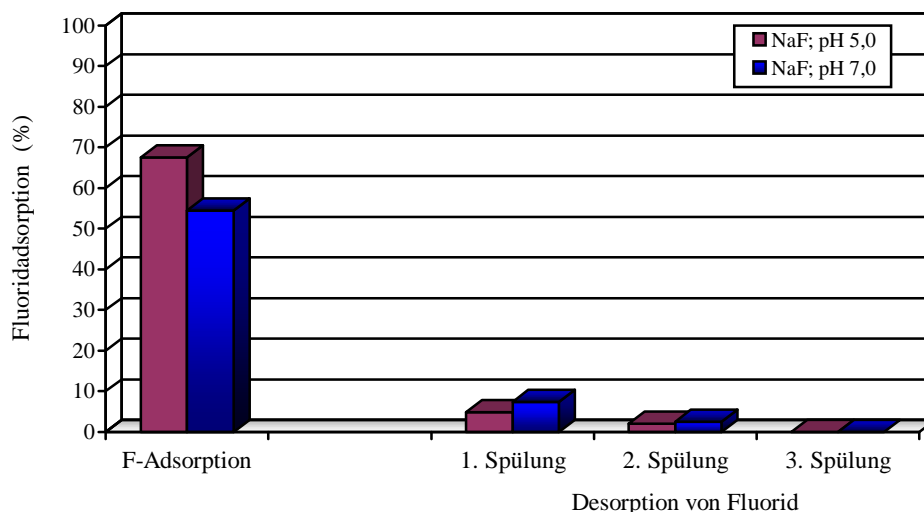


Abb. 15: Fluoridadsorption an 50 mg HAP bei pH 5,0 und 7,0 und Fluoriddesorption während drei Resuspendierungen mit Puffern des gleichen pH-Wertes; die bei den verschiedenen pH-Werten adsorbierten Fluoridmengen unterschieden sich signifikant wie auch die abgelösten Fluoridmengen während der Resuspendierung ($p < 0,012$)

5.1.3 Fluorideinlagerung in Hydroxylapatit aus den zu testenden Aminfluorid-Lösungen

Wenn die zu testenden AmF-Präparate untereinander verglichen wurden, zeigte sich, dass parallel zur Azidität das sauerste Präparat AmF 241 die stärkste Fluoridbindung am Apatit zur Folge hatte, während das Präparat AmF 335 mit pH 4,93 am wenigsten sauer war und die geringste Beladung des Apatits bewirkte.

Das AmF-Präparat 335 entsprach bei der Fluoridbindung der NaF-Lösung mit dem pH-Wert von 5,0. In ihrer Fluoridierungseffizienz gleichauf waren außerdem die AmF-Verbindungen 297 und 473 sowie „NaF 297“ und „NaF 335“ (Tab. 18 im Anhang).

Wenn die NaF-Lösung auf den jeweiligen pH-Wert der AmF-Lösung eingestellt wurde (Tab. 8) bzw. soviel Orthophosphorsäure-Zusatz erhielt, dass nach dem Adsorptionsversuch der End-pH-Wert des AmF-Apatit-Gemisches dem pH-Wert der NaF-Apatit-Mischung entsprach (Tab. 17 und 18 im Anhang), wurde stets eine höhere Fluoridbindung an Hydroxylapatit durch die NaF-Lösungen gegenüber den AmF-Lösungen erzielt. Dies konnte für alle vier Paarvergleiche statistisch mit $p = 0,002$ gesichert werden.

Tab. 8: Fluoridadsorption mit den AmF- bzw. gleich konzentrierten NaF-Lösungen (jeweils 750 ppm F⁻, 50 mg HAP, einer Stunde Reaktionszeit und n=12)

Lösung	pH	pH Ansatz nach Reaktion	mg F ⁻ /g HAP*	F ⁻ -Adsorption (%)
Aminfluorid				
241	4,10	5,78	10,74	71,34
297	4,27	6,13	9,64	64,70
473	4,36	5,94	9,78	66,52
335	4,93	6,21	8,64	57,19
Natriumfluorid				
„241“	4,10	5,81	10,94	73,43
„297“	4,27	6,12	10,19	68,86
„473“	4,36	5,91	10,78	72,37
„335“	4,93	6,20	10,12	68,35

1. *Die Ergebnisse AmF 297 und 473 waren nicht signifikant
2. *Die Ergebnisse „NaF 297“ und „NaF 335“ waren nicht signifikant
3. *Alle anderen Werte waren untereinander statistisch verschieden (p=0,002)

5.2 Ergebnisse der In-vivo-Studien

5.2.1 Fluoridgehalt in der dentalen Plaque nach der Anwendung von vier verschiedenen Aminfluorid-Lösungen

Die Fluoridakkumulation in der Plaque nach Anwendung der vier 1500 ppm Aminfluorid-Lösungen ist in Abbildung 16 nach aufsteigendem pH-Wert von 4,10 bis 4,93 geordnet, dargestellt. Die AmF-Verbindung 241 mit dem niedrigsten pH-Wert von 4,10 wies den höchsten Fluorideinbau mit 2210,35 µg F/g Protein in der Plaque auf. Gemäß dem steigenden pH-Wert der Lösungen folgen ihr die AmF-Verbindungen 297 (pH 4,27) 1593,96 µg F/g Protein bzw. die Verbindung 473 (pH 4,36) mit einem Fluorideinbau von 1488,04 µg F/g Protein; letzteres entspricht 67% von dem Befund mit AmF 241. Die AmF-Verbindung 335 mit dem höchsten pH-Wert dieser Untersuchungsreihe (pH 4,93) hatte nur noch einen Fluoridgehalt in Plaque von 914,41 µg F/g Protein zur Folge. In Beziehung zum AmF 241 hat AmF 335 nur noch 41% Fluoridakkumulation ausgelöst (Tab. 19 im Anhang). Trotz der scheinbaren Unterschiede ließ sich bei statistischer Betrachtung keine Signifikanz nachweisen, während

der Paarvergleich für AmF 241 eine statistisch höhere Fluoridakkumulation in Plaque gegenüber dem AmF 335 mit $p=0,037$ bestätigte.

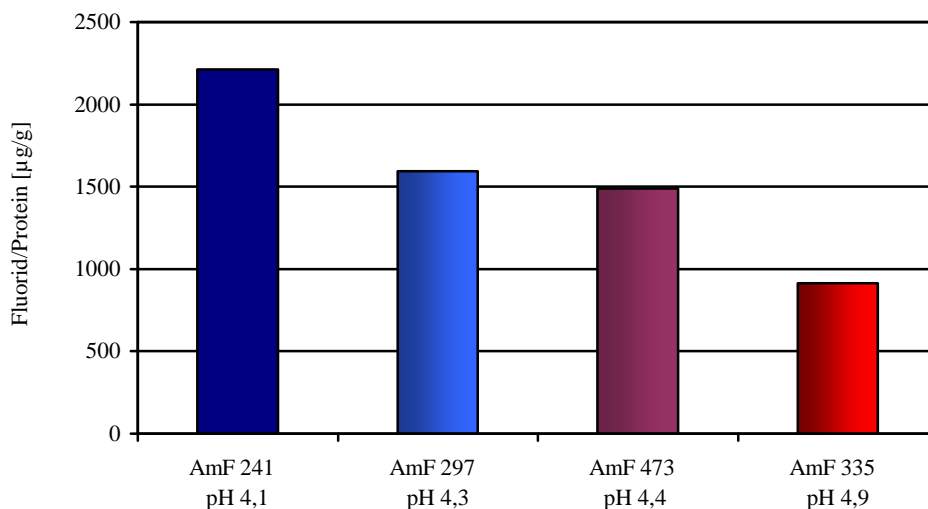


Abb. 16: Fluoridakkumulation in der Approximalplaque aus vier Aminfluorid-Lösungen und deren pH-Wert (Paarvergleich AmF 241:AmF 335 → $p=0,037$)

5.2.2 Fluoridkonzentration in der Plaque und im Zahnschmelz bei Kindern nach Fluorid- und Chlorhexidin-Lackapplikation

Nach Touchierungen mit Fluorid- und/oder Chlorhexidinlack über 4,5 Jahre ($n=18$), wies die Duraphat®-Gruppe mit $258,86 \mu\text{g F}^-/\text{g}$ (Plaqueprotein) und $980,76 \text{ ppm F}^-$ im Oberflächenschmelz die höchste Fluorideinlagerung auf. Die mit Cervitec® kombinierte Applikation von FluorProtector® führte mit $174,32 \mu\text{g F}^-/\text{g}$ (Plaqueprotein) und $839,95 \text{ ppm F}^-$ im Oberflächenschmelz zu deutlich niedrigeren Werten. Nur geringfügig niedriger lagen die Ergebnisse der „reinen“ Cervitec®-Gruppe mit $138,99 \mu\text{g F}^-/\text{g}$ (Plaqueprotein) bzw. $747,95 \text{ ppm F}^-$ im Schmelz. Alle Plaquefluoridwerte unterschieden sich zwischen den Gruppen im statistischen Sinn nicht (Abb. 17, Anhang Tab. 20). Wogegen der Fluoridgehalt im Zahnschmelz der beiden Fluoridlack-Gruppen ($910,42 \text{ ppm F}^-$) von der Cervitec®-Gruppe deutlich zu unterscheiden war ($p=0,02$).

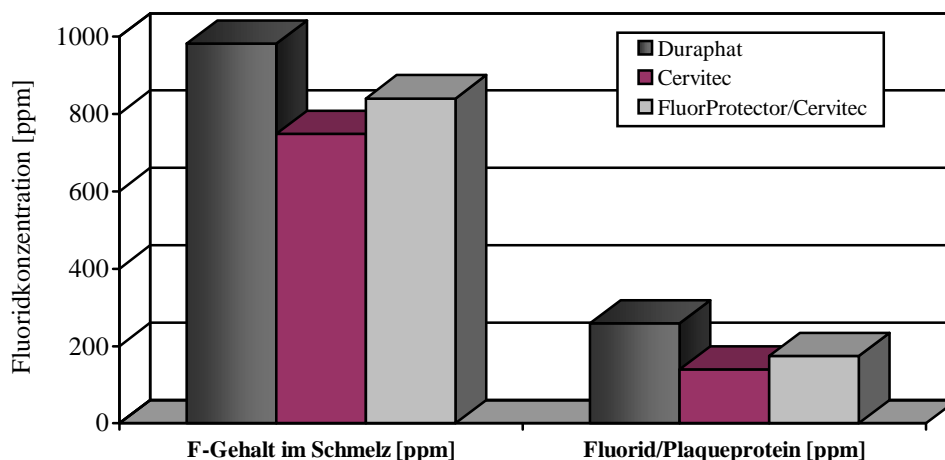


Abb. 17: Fluoridkonzentration im Oberflächenschmelz oder der dentalen Plaque nach vierteljährlicher Anwendung (n=18) von Lacken

5.2.3 Fluoridkonzentration der Approximalplaque nach Anwendung unterschiedlicher Fluorid-Zahnpasten

Eine Entnahme von Plaqueproben vor der professionellen Mundhygiene zu Beginn der Studie führte zu 7,27 ppm F⁻ und wurde als „Ausgangswert“ bezeichnet, der durch die „individuelle Zahnpaste“ jedes Probanden verursacht war.

Durch den mehrmaligen Einsatz der fluoridfreien Zahnpaste („wash-out“-Phasen), konnten mehrfach 30-Minuten- und 12-Stunden-Werte nach Anwendung dieser Zahnpaste analysiert werden (n=30); sie betrugen für die 30-Minuten-Plaque 3,27 ppm F⁻ bzw. für die 12-Stunden-Plaque 3,33 ppm F⁻ und wurden als „Basiswerte“ bezeichnet. Die Plaqueentnahme 30 Minuten nach der Mundhygiene führte immer zu signifikant ($p=0,003$) niedrigeren Plaquemengen ($5,39 \pm 1,68$ mg; n=72) als die Entnahme nach 12 Stunden ($6,31 \pm 2,17$ mg; n=84). Alle Daten dieses Hauptversuchs sind in Tabelle 21 des Anhangs dokumentiert.

Der höchste Fluorideinbau in die Plaque durch die drei 1250 ppm Fluorid-Zahnpasten konnte für die AmF-Zahnpaste registriert werden (Abb. 18, Tab. 9). Für die 30-Minuten-Plaque wurden 16,58 ppm F⁻ und für die 12-Stunden-Plaque 7,64 ppm F⁻ gemessen. An zweiter Stelle folgte die NaF-Zahnpaste mit 14,45 ppm F⁻ bzw. 7,85 ppm F⁻ entsprechend. Die NaMFP-Zahnpaste bewirkte den niedrigsten Fluorideinbau mit 7,92 ppm F⁻ nach 30 Minuten und 3,87 ppm F⁻ nach 12 Stunden.

Die Fluorideinlagerung in die Approximalplaque war nach 30 Minuten signifikant höher durch NaF oder AmF als bei NaMFP-Anwendung. Dagegen unterschieden sich die

NaF- und AmF-Verbindung nicht signifikant voneinander hinsichtlich ihrer Einlagerungskapazität für Fluorid in die Approximalplaque.

Die Kinderzahnpaste mit 500 ppm AmF führte nach 30 Minuten zu 10,93 ppm F⁻, ihr 12-Stunden-Wert betrug 6,63 ppm F⁻. Bei der Kinderzahnpaste mit 250 ppm F⁻ konnten nur 5,79 ppm F⁻ (30-Minuten-) bzw. 5,59 ppm F⁻ (12-Stunden-Plaque) gefunden werden.

Tab. 9: Fluoridclearance 30 Minuten und 12 Stunden nach der Mundhygiene mit Fluorid-Zahnpasten und der Kontroll-Zahnpaste (n=12 Probanden); signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet

Zahnpaste	ppm F ⁻ /mg Plaque (MW ± S)	Wilcoxon-Test Signifikanz p < 0,05
nach 30 Minuten		
individuelle Zahnpaste	-----	
F-freie Zahnpaste	3,27 ± 1,46	
NaF 1250 ppm	14,45 ± 11,70	
NaMFP 1250 ppm	7,92 ± 6,47	
AmF 1250 ppm	16,58 ± 10,56	
AmF 500 ppm	10,93 ± 12,50	
AmF 250 ppm	5,79 ± 4,63	
nach 12 Stunden		
individuelle Zahnpaste	7,27 ± 4,17	
F-freie Zahnpaste	3,33 ± 1,81	
NaF 1250 ppm	7,85 ± 8,64	
NaMFP 1250 ppm	3,87 ± 3,93	
AmF 1250 ppm	7,64 ± 4,52	
AmF 500 ppm	6,63 ± 6,17	
AmF 250 ppm	5,59 ± 8,29	

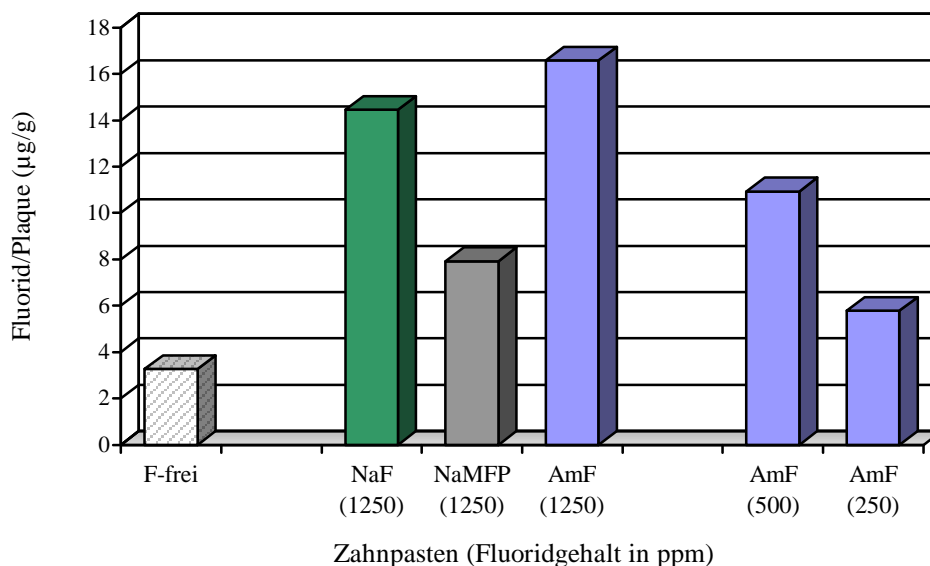


Abb. 18: Fluoridakkumulation in die Approximalplaque 30 Minuten nach Anwendung der fünf Fluorid-Zahnpasten unterschiedlicher Fluoridverbindung und -konzentration (die signifikanten Unterschiede sind in der Tabelle 21 im Anhang dokumentiert)

5.2.4 Korrelation der Fluoridkonzentration in Zahnpasten und dentaler Plaque

Sowohl für die 30-Minuten-Werte als auch für die 12-Stunden-Befunde wurde eine lineare Korrelation (Abb. 19) für die Konzentrationsstufen 0, 250, 500 und 1250 ppm F⁻ (als AmF) nach folgender Gleichung errechnet:

Für den 30-Minuten-Plaquesfluoridgehalt mit Bezug auf den Plaqueproteinanteil (y_{pr30}) gilt:

$$89,995 + 0,3280 \cdot x = y_{pr30} .$$

Die entsprechende Gleichung für die 12-Stunden-Werte (y_{pr12}) lautet:

$$101,300 + 0,1517 \cdot x = y_{pr12}$$

(x = Fluoridkonzentration der Zahnpaste (in ppm)).

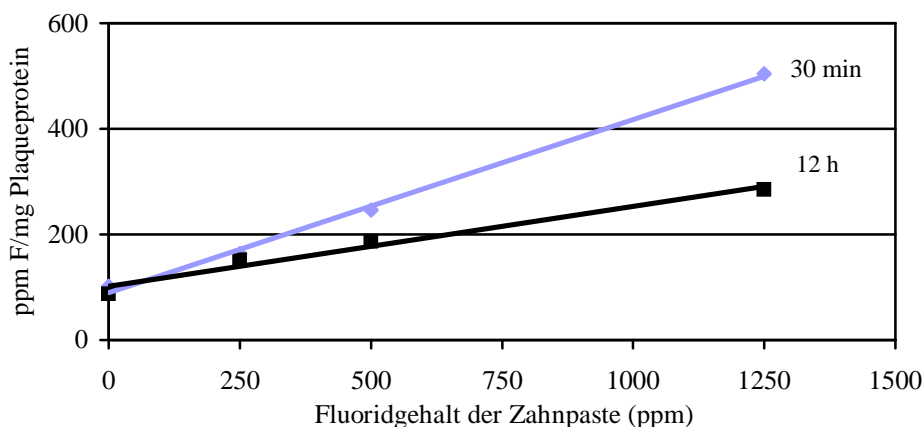


Abb. 19: Relation der Fluoridkonzentration dentaler Plaque zur eingesetzten Fluoridkonzentration in der Zahnpaste

5.2.5 Fluoridgehalt im Zahnschmelz nach 8tägiger Anwendung der verschiedenen Zahnpasten

Der zu Beginn gemessene „natürliche“ Anfangsfluoridgehalt des Oberflächenschmelzes betrug 570 ppm F⁻ (Abb. 20). Die fluoridfreie Zahnpaste hatte einen signifikanten ($p=0,008$) Fluoridverlust des Oberflächenschmelzes zur Folge, so dass nach einer Woche mit der Zahnpaste A nur noch 283 ppm F⁻ bestimmt wurden.

Die Fluorideinlagerung im Zahnschmelz durch die getesteten Zahnpasten, befand sich in positiver Korrelation zum Fluoridgehalt in der Plaque; es ergab sich eine gleiche Rangfolge in der Fluoridierungseffizienz der Präparate (Tab. 22 im Anhang). Die 1250 ppm-haltige AmF-Zahnpaste hatte den höchsten Fluorideinbau im Schmelz mit 924 ppm F⁻ zur Folge. Die NaF-Zahnpaste mit 688 ppm F⁻ und die NaMFP-Zahnpaste mit 633 ppm F⁻ folgten. Gegenüber der fluoridfreien Kontroll-Zahnpaste wurde bei allen drei Zahnpasten eine signifikante Erhöhung des Fluoridgehaltes im Schmelz ermittelt. Untereinander betrachtet wies im Paarvergleich die AmF-Zahnpaste gegenüber der NaMFP-Zahnpaste eine signifikant höhere Fluorideinlagerung im Zahnschmelz auf ($p=0,017$).

Die AmF-Kinderzahnpasten mit 500 und 250 ppm F⁻ führten entsprechend ihrer Fluoridkonzentration zu abgestuften Werten von 572 ppm F⁻ bzw. 479 ppm F⁻ im Zahnschmelz ($p>0,05$).

Die 1250 ppm AmF-Zahnpaste hatte innerhalb der Gebrauchszeit von einer Woche eine signifikante Zunahme der Schmelzfluoridkonzentration im Vergleich zum „individuellen“ Zahnpastengebrauch zur Folge ($p=0,05$). Beim Paarvergleich der Fluoridgehalte im Zahnschmelz zwischen der 500 ppm AmF-Zahnpaste und fluoridfreier Zahnpaste wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,02$). Dagegen konnte beim Vergleich der 250 ppm AmF-Zahnpaste mit der fluoridfreien Zahnpaste kein signifikanter Unterschied im Fluoridgehalt des Zahnschmelzes festgestellt werden.

Die Fluoridaufnahme in die oberste Schmelzschicht war nach Anwendung der 1250 ppm AmF-Zahnpaste weiterhin gegenüber der 250 ppm AmF-Zahnpaste signifikant höher ($p=0,012$).

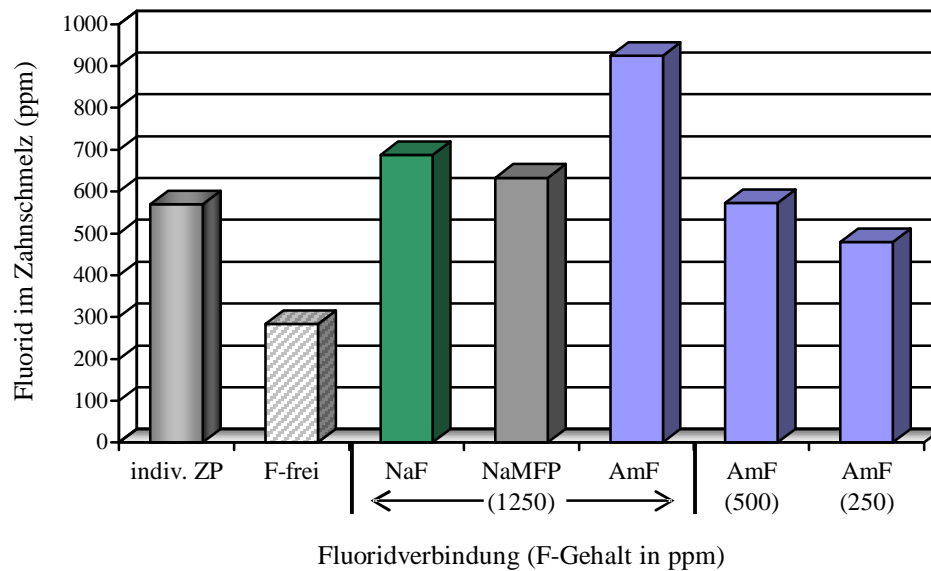


Abb. 20: Fluorideinlagerung im Zahnschmelz nach Zahnpastenanwendung mit verschiedenen Fluoridverbindungen oder Fluoridkonzentrationen (signifikante Unterschiede sind in der Tabelle 22 im Anhang notiert)

5.2.6 Clearance der Fluoridkonzentration aus der Approximalplaque nach Zahnpastenanwendung

Untersuchungen zur Fluoridclearance aus der approximalen Zahnplaque nach Anwendung der 1250 ppm AmF-Zahnpaste ergänzten die Reihe der 30-Minuten- und 12-Stunden-Plaquedaten. Die Befunde nach 30 Minuten und einer Stunde wiesen mit 17 und 22 ppm F^- signifikant erhöhte Werte auf, nach 2 und 4 Stunden wurden 20 bzw. 12 ppm F^- gefunden; wohingegen die Plaquefluoridwerte nach 6 und 12 Stunden sich nicht mehr statistisch vom „Ausgangswert“ unterschieden (Abb. 21). Dieser „Ausgangswert“ hing von dem Regime vor der Plaqueentnahme ab. Wenn die Probanden ihre eigene „individuelle“ Zahnpaste benutzten, war er bei 7,3 ppm F^- ; nach der „wash-out“-Phase war er bei 3,3 ppm F^- (Tab. 23 im Anhang).

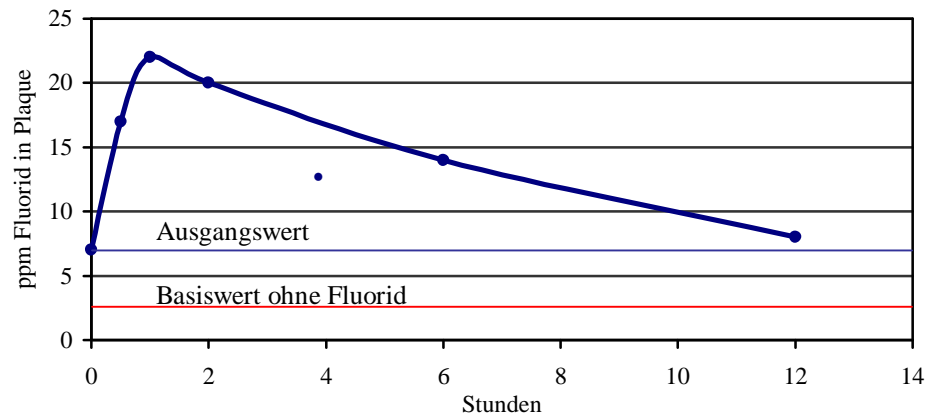


Abb. 21: Clearance der Fluoridkonzentration in der Approximalplaque nach dem Zähneputzen mit einer 1250 ppm AmF-Zahnpaste (n=12 Probanden); signifikante Unterschiede bestanden zwischen dem „Basis-“ und dem „Ausgangswert“ und von letzterem unterschieden sich die Clearancewerte 30 Minuten und ein bis vier Stunden ($p < 0,05$)

6 Diskussion

6.1 Untersuchungsgegenstand und Studiendesign. Verfahren zur Beurteilung der In-vitro-Fluoridbindung an Hydroxylapatit

Bei der Entwicklung von fluoridhaltigen Kariespräventiva und deren Optimierung wird seit vielen Jahren als kurzfristig erzielbares Bewertungskriterium die Fluorideinlagerung in den Schmelz verwendet (Klimek et al. 1998, Inaba et al. 2002), wenn nicht im klinischen Versuch der kariesreduzierende Effekt untersucht wird (Biesbrock et al. 2001, Madlena et al. 2002, Tavss et al. 2003). Bei letzterem Vorgehen ist nur im langfristigen Zeitmaßstab eine Beurteilung möglich.

Die Auswahl des Hydroxylapatits in der vorgelegten Arbeit als Modell an Stelle des humanen Zahnschmelzes entsprach dem Vorgehen von Sefton et al. (1996), da einerseits damit eine leichtere Verfügbarkeit von größeren Mengen des Untersuchungsmaterials gewährleistet war und andererseits der Zahnschmelz eine sehr ähnliche chemische Zusammensetzung aufweist. Zudem entfiel die biologische Variabilität. Um den Einfluss vieler Parameter während des Reaktionsvorganges zwischen Hydroxylapatit und Fluorid synoptisch zu bewerten, wurde dieser Abhängigkeit bei veränderten Hydroxylapatitmengen, Fluoridkonzentrationen, Reaktionszeiten, sowie pH-Werten nachgegangen. In diesem Zusammenhang war der Aufbau eines Screeningmodells zur Bewertung verschiedener Fluoridpräparate eine Zielstellung.

Bei **steigender Hydroxylapatitmenge** (bis 100 mg), wurde eine abnehmende spezifische Fluoridbindung registriert. Gleichzeitig nahm die prozentuale Fluoridadsorption aus der Lösung bei beiden pH-Werten (5,0 und 7,0) zu. Die mit 5 mg HAP bei pH 5,0 und 7,0 notierte 17 bzw. 11%ige Adsorption aus der Lösung stieg bis 100 mg HAP auf 95 bzw. 86% an.

Die Untersuchungen mit **steigender Fluoridkonzentration** in den Apatitsuspensionen von 375 bis 6000 ppm F⁻ als NaF führten bei der niedrigsten Fluoridkonzentration zu einer spezifischen Fluoridbindung von 5,9 mg F⁻/g HAP. Bis zur 10fachen Erhöhung der Fluoridkonzentration (3750 ppm F⁻) wurde eine lineare Fluoridzunahme pro g HAP (bis 18,5 mg F⁻/g HAP) mit der Gleichung $y = 0,00381 \cdot x + 5,0125$ als eine Funktion der Fluoridkonzentration dokumentiert. Ebenso beschrieben auch De Bruyn et al. (1985) eine lineare Beziehung zwischen dem Schmelzfluoridgehalt und der angebotenen Fluoridkonzentration.

Der im Anschluss über 3750 bis 6000 ppm F⁻ beobachtete geringe Anstieg der spezifischen Bindung (um 2,2 mg F⁻/g HAP) war nicht mehr signifikant und imponierte als ein Plateau in der Messkurve (Abb.12). Groeneveld (1981) stellte fest, dass zum Ersatz aller Hydroxylionen des Hydroxylapatits durch Fluoridionen 37.000 ppm F⁻ nötig wären, was sogar durch zur Aufnahme prädestiniertem initialkariösem Schmelz (Dijkman et al. 1982) nicht erreicht wird. In der Realität beträgt die isomorphe Substitution weniger als 10% (Fejerskov et al. 1981).

De Bruyn und Arends (1985) ermittelten bei Applikation ansteigender Fluoridkonzentrationen aus Lacken (0,05; 0,1 und 0,7%) eine lineare Fluoridbindung im Schmelz. Mühlemann wies schon 1963 einen höheren Fluoridgehalt im Schmelz (571; 889; 1930; 3370 ppm F⁻) durch steigenden Fluoridgehalt im Trinkwasser (0,1; 1,0; 3,0; 5,0 mg F⁻/l) nach. Acharya und Anuradha (2003) belegten eine steigende Fluoridkonzentration im Trinkwasser mit einer daraus resultierenden zunehmenden Kariesreduktion. Duschner und Uchtmann (1985b) untersuchten in vitro den Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Einwirkungszeiten von Aminhydro-Fluorid auf den Schmelz und stellten fest, dass eine direkte Korrelation des Fluoridgehaltes zur Einwirkungszeit (5; 30; 60 Minuten) besteht.

Dieses Ergebnis wurde durch die eigenen Analysen zum **Einfluss der Reaktionszeit** bestätigt. Nach 5minütiger Expositionszeit wurde eine spezifische Fluoridbindung von 6,9 mg F⁻/g HAP bei pH 5,0 bzw. 4,5 mg F⁻/g HAP bei pH 7,0 registriert. Sie stieg kontinuierlich bis zu 8 Stunden Reaktionszeit um 1,3 bzw. 1,4 mg F⁻/g HAP an. Zwischen 8 und 48 Stunden wurde nur noch ein leichter, aber noch signifikanter Anstieg um durchschnittlich 0,6 bzw. 0,7 mg F⁻/g HAP notiert (p=0,028). Dagegen fanden Retief et al. (1985) nach 24 Stunden keine weitere Steigerung und Backhaus (1990) wies auf eine Sättigungskinetik bei einem maximalen Fluoridgehalt von 3000 bis 4000 ppm F⁻ im Schmelz nach 24stündiger Einwirkung von Duraphat[®] hin. Im erarbeiteten Modell wurde die Reaktion nach einer Stunde gestoppt, da sie weitgehend abgelaufen war und unter klinischen Bedingungen noch viel kürzere Zeitintervalle verwirklicht sind.

Dass die Fluoridbindung an Hydroxylapatit beim sauren pH-Wert (5,0) höher als im Neutralbereich ist, zeigten die Versuche mit **steigender Hydroxylapatitmenge** oder **steigender Reaktionszeit**, die bei pH 5,0 und 7,0 ausgeführt wurden. Die Fluoridbindung war bei pH 5,0 um 9 bis 13% höher, als beim neutralen pH-Wert.

Dieses Ereignis bestätigen auch die In-vitro-Untersuchungen von Petersson et al. (1989) mit Zahnpasten oder mit Fluoridgelen unterschiedlicher pH-Werte (Feng et al. 1994). Als Ursache für dieses Phänomen nannten Larsen und Pearce (1997) die mit einem pH-Abfall logarithmisch ansteigende Apatitlöslichkeit, die sich wahrscheinlich auch bei der Remineralisation auswirkt. Für die vorgelegten Experimente muß jedoch erwähnt werden, dass der Puffer nur für die pH-Stabilität nach Zugabe der NaF-Lösung sowohl im Neutralen (pH 7,0) als auch im Sauren (pH 5,2) sorgte (Anhang Tab. 17 und 18). Nach Zugabe von Hydroxylapatit konnten diese Bedingungen aber nicht weiter aufrecht erhalten werden, so dass nach einer Stunde die bei pH 7,0 gestartete Reaktion zu einem pH-Wert von pH 7,3 und die bei pH 5,0 gestartete zu einem pH-Wert von pH 6,7 führte. Die Fluorideinlagerung vollzog sich also nicht bei pH 5,0 bzw. 7,0, sondern der Apatit wirkte als zusätzlicher Puffer.

Die Untersuchung zur **Festigkeit der Fluoridbindung** an Hydroxylapatit zeigte wiederholt die stärkere Fluoridbindung beim sauren pH-Wert. Eine nach 60minütiger Reaktion notierte Fluoridadsorption von 68% (pH 5,0) bzw. 55% (pH 7,0) sank nach den Resuspendierungen mit Puffer auf 61 bzw. 45% bei den entsprechenden pH-Werten. In diesem Zusammenhang wies Richardson (1967) darauf hin, dass die Menge lokal applizierten Fluorids, welche durch „Waschen“ entfernbar ist, von der Zeit abhängt, in der Fluorid zuvor mit dem Schmelz reagierte.

In der vorliegenden Arbeit sollte mit dem erarbeiteten Modell mit vier **AmF-Präparaten** der Einbau des Fluorids in den Apatit **vergleichend** überprüft werden. Die AmF-Präparate wiesen unterschiedlich saure pH-Werte (4,1-4,9) auf, so dass zum Vergleich NaF- bzw. die Puffer-Lösungen mit Phosphorsäure in den Bereich der organischen AmF-Lösung eingestellt wurden (Tab. 17 im Anhang).

Den AmF-Lösungen 241, 297, 335 und 473 wurden NaF-Lösungen mit dem gleichen pH-Wert und der gleichen Fluoridionenkonzentration zu Vergleichszwecken gegenübergestellt.

Die AmF-Verbindung 297 (Olaflur) bewirkte bei Mischung mit Puffer keine pH-Verschiebung (pH 4,27); nach Zugabe von Hydroxylapatit stellte sich nach einer Stunde ein pH-Wert von pH 6,13 ein. Der Puffer-NaF-Mischung wurde deshalb Orthophosphorsäure bis zu einem pH von 4,27 zugegeben. Für die Reaktion mit Apatit konnten die gleichen Ausgangsbedingungen hergestellt werden, die auch nach einer Stunde Reaktion mit dem Hydroxylapatit zu dem entsprechenden pH-Wert 6,12 führte

(Tab. 17 im Anhang). Nach der einstündigen Reaktion zwischen Apatit und Fluoridlösung war der pH-Wert durch die Pufferwirkung des Apatits bei den Reaktionsansätzen mit Anfangs-pH < 4,5 meist um etwa zwei Einheiten und bei den Ansätzen mit pH=4,9 um eine Einheit ins Neutrale verschoben (Tab. 18 im Anhang). Entsprechend dem niedrigsten pH-Wert bewirkte die AmF-Verbindung 241 den höchsten Fluorideinbau in Hydroxylapatit der zum Vergleich als 100% angenommen wurde. Nach der prozentualen Fluoridadsorption folgten die Lösung 473 mit 91,1%; Lösung 297 mit 89,8% und Lösung 335 mit 80,5%. Busscher et al. (1988) sowie Sefton et al. (1996) untersuchten die AmF-Verbindungen 297 sowie 335 und fanden für AmF 335 eine vierfach höhere Adsorption an Hydroxylapatit als bei AmF 297. In der vorgelegten Untersuchung war das um 0,6 pH-Einheiten neutralere Reaktionsmilieu bei der AmF-Lösung 335 Ursache der niedrigeren Fluoridierung durch dieses Präparat.

In dieser **AmF/NaF-Vergleichsstudie** wies NaF bei allen vier untersuchten pH-Werten signifikant höhere Fluoridbindungszahlen an Hydroxylapatit als die AmF-Verbindungen bei gleichen pH-Bedingungen ($p=0,002$) auf. Dass in vorliegender Arbeit dieser Zustand durch die zugeführte Mengen an Orthophosphorsäure verursacht wurde, ist unverkennbar, aber nur so konnten AmF-Verbindungen und NaF bei gleichen pH-Werten untersucht werden. Die Fluoridierungskapazität für AmF 241 war am höchsten, zwischen den AmF-Verbindungen 297 und 473 bestand kein Unterschied und AmF 335 hatte pH-bedingt die niedrigste Fluoridbeladung ausgelöst. Diese In-vitro-Ergebnisse über die Fluoridadsorption am Hydroxylapatitpulver waren vor allem durch die pH-Werte der Präparate bedingt, wie es der Vergleich der AmF-Lösungen untereinander (Tab. 8) und auch die NaF-Lösungen mit ihren unterschiedlichen pH-Werten zeigten. Inwiefern sich diese Resultate in vivo reproduzieren, sollte mit nachfolgenden Experimenten untersucht werden. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denen von Strübig (1980) nicht überein, der eine größere Fluoridaufnahme im Schmelz aus Aminfluoriden als mit anorganischen Fluoridverbindungen fand.

6.2 Bewertung der In-vivo-Akkumulation organischer Fluoride in die dentale Plaque

Aufgrund des lokalen Wirkungsmechanismus der Fluoride wurde das Potenzial der Fluoridpräparate zur Fluoridanreicherung an der Grenzfläche „Zahnschmelz-Mundhöhle“ in der dentalen Plaque bestimmt. Zuvor wurde dazu die

Fluoridbestimmung in der Plaque mit 5 Plaqueentnahmen an 10 Probanden erarbeitet und die Plaquemenge sowohl gravimetrisch ermittelt als auch durch eine Proteinbestimmung charakterisiert. Der Proteinbezug wurde zur Berücksichtigung von Speichelkontamination gewählt und vorteilhafter als das Plaquegewicht angesehen, verbesserte aber die Qualität der Fluoridmessungen nur unwesentlich (Tab. 24 im Anhang), denn die Streuungen beider Fluoridkonzentrationen (pro Plaquegewicht oder Proteingehalt) waren etwa gleich, was für die Qualität der Trockenlegung und des gesamten klinischen Handlings spricht. Die Varianz der Fluoridkonzentration mit dem Proteinbezug fiel nur 6% geringer aus (Abb. 22, Tab. 24 im Anhang). Die Plaque enthielt 3,4% Protein, sodass der „Basisfluorid-ppm-Wert“ mit dem Proteinbezug 188 ppm F⁻ betrug und größer als beim Bezug auf das Gewicht (6,2 ppm F⁻) ausfiel.

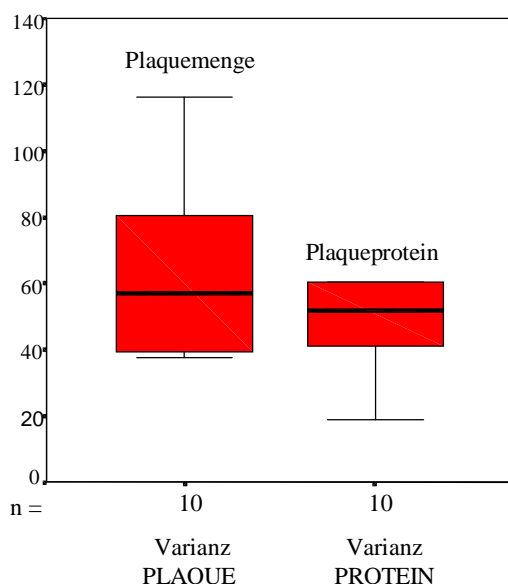


Abb. 22: Varianzen der Fluoridbestimmungen bei ihrem Bezug auf Plaquemenge (63%) oder dem Proteingehalt der Plaque (57%)

Nach einer einminütigen Spülung mit den vier AmF-Lösungen wurde in den Plaqueproben nach der AmF-Verbindung 241 der höchste Fluoridgehalt (105 ppm), wahrscheinlich durch den niedrigen pH-Wert von 4,1 der Lösung bedingt, gefunden.

Die Fluoridanreicherung in der Plaque folgte der Azidogenität der AmF-Lösungen. Entsprechend war nach Anwendung der Lösung 297 und 473 weniger Fluorid in der Plaque nachweisbar (66-81 ppm F⁻), während die Lösung 335 nur knapp 50 ppm F⁻ in der Plaque bewirkte. Die Abstufung zwischen den Präparaten konnte bei einem n=10 statistisch nicht gesichert werden. Im Paarvergleich konnte die unterschiedliche

Fluoridierung für die Präparate 241 (pH 4,1) und 335 (pH 4,9) bestätigt werden. Die Fluoridanreicherung in der Plaque wurde diesen Ergebnissen zufolge am stärksten durch die pH-Werte der Lösungen beeinflusst. Es bestand eine hohe Übereinstimmung zu dem Screeningmodell mit Hydroxylapatitpulver (Abb. 23). Die hohe Fluoridanreicherung ist für saure AmF-Präparate typisch und konnte auch von Baijot-Strobants und Vreven (1980) mit 3600 ppm F⁻ im Schmelz nach Anwendung von AmF-Lösungen beschrieben werden.

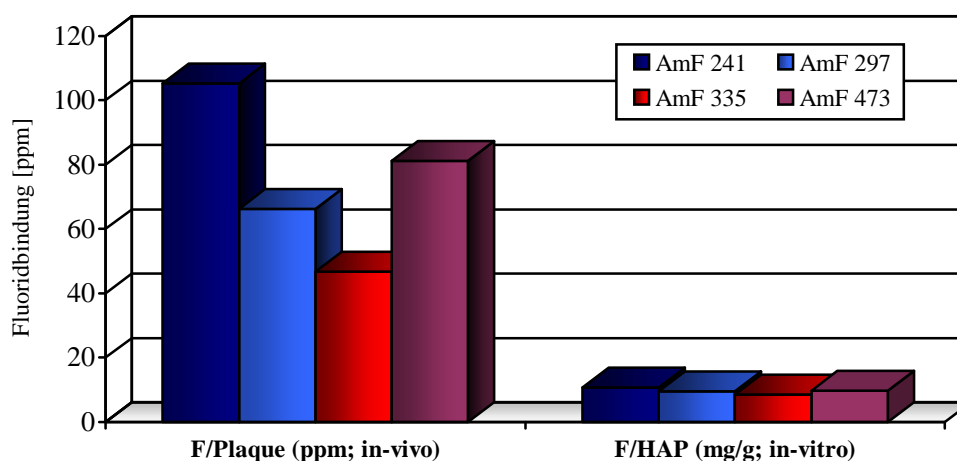


Abb. 23: Vergleich der In-vivo-Fluoridakkumulation in die Approximalplaque und In-vitro-Fluoridbindung an HAP aus vier Aminfluorid-Lösungen unterschiedlicher pH-Werte und Fluoridverbindungen

6.3 Vergleichende Bewertung der Fluorideinlagerung in Approximalplaque und Zahnschmelz in vivo

Die Korrelation zwischen Fluoridgehalt in der Plaque und der Spurenelementkonzentration im Schmelz wurde parallel in einer Präventionsstudie mit vierteljährlicher Verabreichung von Fluorid- und/oder Chlorhexidin-Lack untersucht. Dabei wurden Plaqueentnahmen und Schmelzbiopsien zur Fluoridanalyse ausgeführt. Der Duraphat[®]-Lack führte zu der höchsten Fluoridkonzentration in der Plaque (7,8 ppm F⁻), die nach dem Cervitec[®]-Lack nur 5,0 ppm F⁻ betrug. Die kombinierte Anwendung des Fluorid- und Cervitec[®]-Lackes hatte eine geringere Fluoridanreicherung in der Plaque zur Folge. Letzteres dürfte dadurch bedingt sein, dass der in dieser Gruppe verwendete FluorProtector[®]-Lack nur 0,1% F⁻ enthält, während Duraphat[®] 2,26% F⁻ enthält. Ungeachtet der unterschiedlichen Fluoridkonzentrationen in den beiden Präparaten wird ihnen aber eine ähnliche kariesprotektive Wirkung zugeschrieben (Borutta 1981,

Clark et al. 1985). Die vorgelegten Plaquefluoridwerte geben keine Erklärungshinweise für diese Aussage.

Zwölf Wochen nach der Applikation von Lacken ist die Fluoridkonzentration in der Plaque auf Werte abgesunken, wie sie auch nach dem Zähneputzen mit fluoridhaltigen Zahnpasten (Kapitel 5.2.3) registriert wurden. Die Unterschiede im Fluoridgehalt der Plaque zwischen den Gruppen widerspiegeln zwar in gewisser Weise die Art des verwendeten Lackes, aber die Differenzen sind nicht signifikant und die Tendenzen könnten durch unterschiedliche Zahnputzgewohnheiten der Probanden in den Gruppen bedingt sein. Die Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasten bewirkt in der Zeit von zwei bis vier Stunden immer eine erhöhte Fluoridkonzentration in der Plaque (Flessa und Gülzow 1970, Brown et al. 1981, Geddes und McNee 1982, Zero et al. 1992, Kato et al. 1997, Stöber et al. 2004a).

Die Resultate der **In-vivo-Schmelzbiopsie** sind in hoher Übereinstimmung mit den Plaquefluoridwerten, denn die Duraphat[®]-Applikation hatte mit 981 ppm F⁻ den höchsten Schmelzfluoridwert zur Folge, der dem erhöhten Plaquefluoridwert entsprach (Mellberg und Ripa 1983). In dieser Übereinstimmung waren die anderen Schmelzfluoridwerte, denn in der Cervitec[®]-Gruppe wurden ca. 748 ppm F⁻ und der FluorProtector[®]/Cervitec[®]-Gruppe 840 ppm F⁻ nachgewiesen. Wie in der Plaque waren diese Resultate statistisch nicht unterscheidbar und neben den Lacken wahrscheinlich auch durch die Mundhygiene beeinflusst. Hinsichtlich ihres Kariesbefalls konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den drei Gruppen registriert werden (Stöber et al. 2004b). Letztere Aussage ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Petersson et al. (1998), die bei kombinierter Applikation von Fluorid und Chlorhexidin keinen zusätzlichen kariespräventiven Effekt feststellen konnten. Der Cervitec[®]-Lack enthält je 1% Chlorhexidin und Thymol und sollte kariesätiologieorientiert die Streptococcus-mutans-Kolonisation der Mundhöhle reduzieren, wie es Luoma et al. (1978), van Loveren et al. (1996) und Schiffner (1999) beschreiben konnten.

Obwohl die Fluoridlackapplikation nicht primär gegen die bakterielle Ätiologiekomponente der Karies gerichtet ist, kann aufgrund der langdauernden Wechselwirkung (Schmidt 1964) zwischen dem Lack und dem Zahnschmelz eine hohe Fluoridakkumulation im Schmelz mit einer gut ausgeprägten CaF₂-Deckschicht (Rölla und Ögaard 1986, Petzold et al. 2004) erzielt werden. Wenn auch die 1000 ppm F⁻ im Schmelz nach Mühlemann (1963), als „kritisch protektiver Schwellenwert“ bezeichnet nicht mehr die ausschließliche Zielrichtung der Fluoridverabreichung ist (ten Cate 2001,

Stößer 2003), wurde doch ein Wert von 981 ppm F⁻ mit der Duraphat[®]-Verabreichung erreicht, der in guter Übereinstimmung mit den Resultaten von Dijkman et al. (1983) sowie Strübig und Gülzow (1986) von 840 ppm F⁻ steht. Diese Resultate wurden ebenfalls nicht unmittelbar, sondern einige Wochen nach der Verabreichung des Lack-Präparates festgestellt. Beschriebene höhere Fluoridkonzentrationen im Oberflächenschmelz (Seppä et al. 1982b) lassen eine andere Analysenmethode in der oberflächlichsten Schmelzschicht oder kürzere Zeitintervalle zwischen Applikation und Analyse vermuten. Die vorgelegten Analysen über die Fluoridkonzentration in der Plaque und im Schmelz weisen darauf hin, dass Schmelzbiopsien nicht unbedingt erforderlich sind, sondern der Plaquefluoridgehalt die Fluoridanamnese des Zahnes gut reflektiert (Stößer et al. 2004a).

Um die Beeinflussbarkeit der Fluoridkonzentration der dentalen Plaque als Modell bzw. Spiegel der lokalen Fluoridverabreichung und ihre Wechselwirkung mit dem Schmelz weiter zu untersuchen, wurde der **Einfluss fluoridhaltiger Zahnpasten** mit verschiedenen Fluoridverbindungen und -konzentrationen unter In-vivo-Bedingungen einschließlich der **Fluoridclearance** untersucht. Für letzteren Prozess, der als eine biphasisch exponentielle Auswaschung beschrieben wurde (Lagerlöf und Oliveby 1990, Duckworth et al. 1991, Duckworth und Morgan 1991, Kato et al. 1997), war die höchste Fluoridkonzentration mit 504 ppm F⁻ in der Plaque nach 30 Minuten zu verzeichnen, wenn die Plaquemenge mit ihrer Proteinkonzentration charakterisiert wurde. Bei Berechnung der Fluoridkonzentration auf der Gewichtsbasis der Plaque ergab sich der höchste Wert, wahrscheinlich aufgrund methodischer Einflüsse, nach einer Stunde mit 22 ppm F⁻.

Es ist davon auszugehen, dass unmittelbar nach der Zahnpastenanwendung die höchste Fluoridkonzentration in der Mundhöhle auftritt, welche durch physiologische Vorgänge wie Speichelfließrate, Zungenbewegungen u. a. stark beeinflusst wird (Vivien-Castioni et al. 1998, Sjögren 2001). Ob auf die Clearance auch die Art der chemischen Verbindung der Fluoridkomponente einen Einfluss hat (Zero et al. 1992, Vivien-Castioni et al. 1998), sollte aus dem Vergleich verschiedener Zahnpasten abgeleitet werden.

Der hohe Fluoridwert in der Plaque unmittelbar nach dem Zähneputzen sank kontinuierlich bis zur vierten Stunde und wies bis dahin einen immer noch signifikanten Unterschied zum „Ausgangswert“ auf, der sich nach 12 Stunden auf 7,6 ppm F⁻

einstellte. Dies ist auch der Wert, der in der Regel bei gut Mundhygiene betreibenden Probanden zu Beginn der Studie mit der individuellen Zahnpaste gefunden wurde (Tab. 9 und Anhang Tab. 21). Die Ergebnisse der mit 1250 ppm AmF-haltiger Zahnpaste durchgeführten Clearanceuntersuchung wurden durch Flessa und Gülzow (1970) bei Anwendung einer 0,09%igen AmF-Lösung bestätigt; die Autoren stellten nach einer Stunde 34% des unmittelbar registrierten Ausgangswertes fest. Bei Whitford et al. (2002) war der durchschnittliche Plaquefluoridgehalt nach 7tägiger Anwendung einer 940 ppm als NaF-Zahnpaste eine Stunde nach dem Zähneputzen signifikant höher als nach Placeboanwendung ($p < 0,01$). Ähnliche Ergebnisse notierten auch Zero et al. (1992).

Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen von Bruun et al. (1984) und Oliveby et al. (1990), die bereits ein oder zwei Stunden nach Anwendung einer NaF bzw. NaMFP-Zahnpaste oder Mundspülung Ergebnisse nahe dem Basiswert beschrieben. Ob das Absinken der Fluoridkonzentration in der Plaque nach NaMFP-Anwendung so schnell verläuft, kann mit den eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Für NaF konnte in der eigenen Studie selbst nach 12 Stunden noch eine signifikante Erhöhung des Plaquefluoridgehaltes gegenüber dem Basiswert ohne Fluoridexposition registriert werden.

Für eine langdauernde Clearance spricht auch die klinische Beobachtung, dass geringes Ausspülen nach dem Zähneputzen zu höherer kariesprotektiver Effektivität (Sjögren und Birkhed 1993) und erhöhter Plaquefluoridkonzentration (Vogel et al. 2001) führt. Aus diesem Grund wurden die Probanden der Studie angehalten nach der Zahnpastenanwendung nur mit 10 ml Wasser zu spülen, um eine Standardisierung der Clearance zu erreichen. Weitere individuelle Variationen können durch zirkadiane Einflüsse (Aasenden et al. 1968) und durch die Nahrungsaufnahme bedingt sein, die in der Studie bis zu zwei Stunden untersagt war. Die größte Abnahme der Fluoridkonzentration in der Plaque wurde zwischen zweiter und vierter Stunde (-7,4 ppm F⁻) und zwischen sechster und zwölfter Stunde (-6,3 ppm F⁻) parallel mit der Nahrungsaufnahme notiert. Die Fluoridclearance verläuft dadurch aus der Plaque beschleunigt (Whitford et al. 1999).

Die in vorliegender Studie ermittelte Fluoridkonzentration in der „Ausgangsplaque“ lag zwischen 3,3 ppm F⁻ (ohne Fluoridzuführung am Ende der „wash-out“-Phase) und 7,3 ppm F⁻ (bei Mundhygiene mit Fluorid-Zahnpaste) und reicht aus, um eine Remineralisation ausreichend zu unterstützen (ten Cate 2001, Stöber 2003), aber die Art der Fluoridverbindung könnte möglicherweise einen zusätzlichen Einfluss auf die

Fluoridanreicherung bzw. -clearance in der Plaque ausüben. In der vorliegenden Studie bewirkte die organische AmF-Verbindung bei gleicher Fluoridkonzentration wie in der NaF- oder NaMFP-Zahnpaste (1250 ppm F⁻) eine geringfügig höhere Fluoridanreicherung in der 30-Minuten-Plaque. Solche AmF-Konzentrationen inhibieren in vivo für mehrere Stunden den Plaquestoffwechsel und verringern bis zu 90 Minuten signifikant die Säurebildung aus Saccharose (Schneider und Mühlemann 1974, Schmid et al. 1985a).

Eine höhere Fluoridkonzentration in der 30-Minuten-Plaque hatte auch die NaF-Zahnpaste gegenüber der NaMFP-Zahnpaste zur Folge. Beim Paarvergleich bewirkte AmF gegenüber NaMFP sogar in der 12-Stunden-Plaque noch eine statistisch nachweisbare Erhöhung der Fluoridkonzentration.

Die stärkere Fluorideinlagerung in die Plaque mit AmF resultierte möglicherweise aus dem niedrigen pH-Wert, aus seiner höheren Affinität zum Schmelz, zur Pellikel, zu den Speichelglycoproteinen und den mikrobiellen Plaqueproteinen (Gülzow und Lang 1967, Gülzow und Jellinghaus 1973, Schmid et al. 1985b).

Während in vorliegender Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der erhöhten Fluoridkonzentration in der 30-Minuten-Plaque nach NaF bzw. NaMFP festgestellt wurde, konnten Sidi und Wilson (1991) keinen Unterschied zwischen der Wirkung dieser Fluoridverbindungen in der 1-Stunden-Plaque beschreiben. Dies kann nicht am Konzentrationsunterschied von 250 ppm F⁻ liegen, denn die Autoren benutzten eine 1000 ppm Fluorid-Zahnpaste. Die um 30 Minuten längere Verweilzeit könnte zwar zur stärkeren Hydrolyse des NaMFP geführt haben, aber in der 12-Stunden-Plaque bestand dieser Unterschied auch nicht, sodass eine spätere Hydrolyse des NaMFP in der Plaque unwahrscheinlich ist. Die vorliegenden Studienergebnisse unterstützen nicht das Konzept von Fejerskov et al. (1981) und Kashket (1983) über eine längere Verweildauer des NaMFP gegenüber dem NaF in der Plaque, wenn auch bei den vorliegenden Analysen nur das ionisierte Fluorid nachgewiesen wurde.

Zwölf Stunden nach Anwendung der 1250 ppm AmF- bzw. NaF-Zahnpaste wurde eine Fluoridkonzentration von 7,6 bis 7,9 ppm F⁻ nachgewiesen. Dieser Wert befindet sich in Übereinstimmung mit dem „Ausgangswert“ (7,3 ppm F⁻), den die regelmäßige Mundhygiene betreibenden Probanden aufwiesen. Dieser Befund ist aber doppelt so hoch wie die Fluoridkonzentration nach einer Woche der „wash-out“-Phase mit der fluoridfreien Zahnpaste. Dieser „Auswaschungseffekt“ wurde bereits von Flessa und Gülzow (1970) und Duckworth und Morgan (1991) beschrieben.

Bei Anwendung der Kinderzahnpasten mit 250 und 500 ppm F⁻ sowie der Erwachsenenzahnpaste mit 1250 ppm F⁻ konnte nach 30 Minuten eine statistisch deutlich stärkere Fluoridanreicherung in der Plaque durch 1250 ppm F⁻ gemessen werden. Auch 500 ppm F⁻ hatte eine statistisch nachweisbare Erhöhung der Plaquefluoridkonzentration in der 30-Minuten-Plaque zur Folge, was für die 250 ppm Fluorid-Paste nicht gesichert werden konnte.

Der kariesprotektive Nutzen einer 250 ppm fluoridhaltigen Kinderzahnpaste muß in diesem Zusammenhang in Frage gestellt werden, worauf auch die klinischen Daten der Kariesreduktion mit verschiedenen Fluoridkonzentrationen hinweisen (Reed 1973, Koch et al. 1990, Ammari et al. 2003). Die genannten Autoren konnten bei 250 ppm F⁻ keinen kariesprotektiven Effekt registrieren.

Zwölf Stunden später war der Unterschied zwischen den Fluoridabstufungen nur noch tendenziell nachweisbar, denn die Fluorid(„Rest-“)Konzentrationen betrugen 7,6; 6,6; und 5,6 ppm F⁻ entsprechend (Tab. 9).

Die Abhängigkeit der Fluoridkonzentration in der Plaque von der lokal applizierten Dosierung und ihre analytische Erfassbarkeit zeigten die berechneten Gleichungen für die Fluoridkonzentration in der 30-Minuten-Plaque, wenn das Fluoridangebot mit der 0, 250, 500 und 1250 ppm Fluorid-Zahnpaste zur statistischen Auswertung benutzt wurden. Diese signifikante Beziehung war nicht nur in der 30-Minuten-Plaque, sondern sogar in der 12-Stunden-Plaque noch nachweisbar, obwohl sich die Einzelresultate der Gruppen statistisch nicht mehr differenzieren ließen.

Der Zusammenhang zwischen der Fluoridkonzentration in der Plaque und im oberflächlichen Zahnschmelz sollte durch parallele **Schmelzbiopsie in der Zahnpasten-Studie** nochmals überprüft werden. Nach Anwendung der fluoridfreien Zahnpaste wurde mit 283 ppm F⁻ ein „Basisfluoridwert“ im Oberflächenschmelz ermittelt, der gut den von Klimek et al. (1998) gemessenen 280 ppm F⁻ entsprach, sowie von Mannes (1992) und Gülzow et al. (1993) beschriebenen 338 ppm F⁻ ähnelte. Alle drei hier getesteten Zahnpasten mit 1250 ppm F⁻ und die vor der Studie von den Probanden individuell genutzte Fluorid-Zahnpaste führten gegenüber der fluoridfreien Zahnpaste zu einer signifikanten Zunahme des Fluoridgehaltes im Oberflächenschmelz. Von den AmF-Kinderzahnpasten bewirkte nur die 500 ppm Fluorid-Paste im Paarvergleich eine signifikante Erhöhung über den „Basisfluoridwert“ (p=0,02).

Die Fluoridkonzentration im Schmelz nach 1250 ppm AmF-Zahnpaste war außerdem signifikant höher, als der zu Beginn der Studie festgestellte „Ausgangswert“, der durch

die individuelle Fluorid-Zahnpaste der Probanden bestimmt war. Beim Vergleich der Fluoridkonzentrationen im Schmelz nach den verschiedenen Test-Zahnpasten war statistisch nur die 1250 ppm AmF-Zahnpaste der NaMFP-Zahnpaste und der 250 ppm AmF-Kinderzahnpaste überlegen. Die anderen Unterschiede konnten aufgrund großer interindividueller Streuungen zwischen den Probanden und der geringen Probandenzahl (n=9) nicht gesichert werden.

Die in der vorliegenden Untersuchung um 26% höhere Fluoridierung des Oberflächenschmelzes durch AmF gegenüber NaF, bestätigte die Ergebnisse von Barbakow et al. (1982) und Klimek et al. (1998), die eine 28% bzw. 30% höhere Fluorideinlagerung mit AmF im Vergleich zu NaF fanden.

Die höhere Fluorideinlagerung in Schmelz durch AmF resultierte aus seiner Affinität zum Schmelz (Schmid et al. 1985b) und dadurch verlängerten oralen Clearancezeiten (Hassell und Mühlemann 1971, Mühlemann und Rudolf 1975). Die dabei ausgebildete CaF_2 -Oberflächenschicht hat eine bessere Adhärenz und bildet ein „slow fluoride releasing device“ (Mirth 1980, Cahen et al. 1982), das durch NaF weniger und durch NaMFP gar nicht entsteht (Kirkegaard 1977a, 1977b, Klimek 1981).

Die quantitativ den Fluoridgehalt betreffenden Wechselwirkungen zwischen Plaque und Schmelz belegen auch die Daten von Weatherell et al. (1972), dass der Schmelz im cervikalen Bereich mit zunehmendem Alter mehr Fluorid akkumuliert. Dort sorgt die Plaque durch De- und Remineralisationszyklen für eine Fluoridanreicherung im Schmelz. Arai et al. (2000) belegten den entgegengesetzten Prozess, dass Schmelz große Mengen an Fluorid aus Lokalapplikationen aufnehmen und später wieder in die Plaque abgeben kann.

Die Fluoridkonzentration im Schmelz reflektiert die Konzentration in der Plaque und damit die Fluoridexposition der Individuen. Die hohe Korrelation zwischen diesen Daten drückte die Zusammenfassung der Ergebnisse der Zahnpasten-Studie aus (Abb. 24), in der die Reihenfolge der Zahnpastenanwendungen mit dem jeweiligen Zwischenschritt der fluoridfreien „wash-outs“ und die analysierten Fluoridkonzentrationen in Plaque und Zahnschmelz hintereinander dargestellt sind. Die direkte Proportionalität dieser Variablen wird eindeutig reflektiert. Auf diese Wechselwirkung hatten bereits Brown et al. (1981) und Mellberg und Ripa (1983), sowie Fejerskov und Clarkson (1996) hingewiesen.

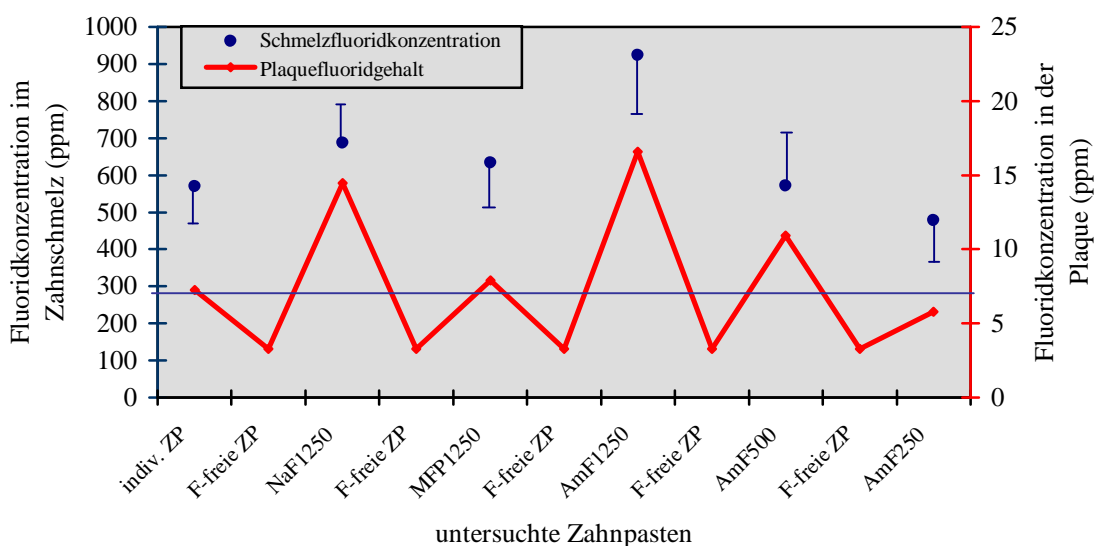


Abb. 24: Vergleich der In-vivo-Fluoridakkumulation in der 30-Minuten-Plaques sowie im Oberflächenschmelz nach 7tätiger Anwendung von sechs Test-Zahnpasten

Zusammenfassend lässt sich aus den Untersuchungen ableiten, dass die Fluoridbestimmung in der Plaques, die ionisierbaren Konzentrationen des Spurenelementes an der kariesätiologisch bedeutsamen kritischen Grenzfläche „Schmelz/Plaques“ gut widerspiegelt und sich mit der erforderlichen Präzision reproduzierbar messen lässt. Zahnpasten erhöhen den Fluoridgehalt in der dentalen Plaques signifikant in der Folge $AmF > NaF > NaMFP$. Der zur Bewertung der Fluoridierung durch lokale Kariespräventiva bisher viel benutzte Schmelzfluoridgehalt befindet sich in hoher Übereinstimmung zum Fluoridgehalt in der dentalen Plaques, so dass dieses In-vivo-Modell zur Bewertung von fluoridhaltigen Kariespräventiva empfohlen werden kann; mit diesem Parameter kann auf eine Schmelzbiopsie verzichtet werden. Für das In-vitro-Screening zum Vergleich mehrerer Fluoridpräparate kann ein Modell mit Hydroxylapatitpulver zur schnellen Routine dienen. Interdentale Plaques ist zur Fluoridanalyse selbst bei guter Mundhygiene „fast“ immer ausreichend isolierbar. Das Verfahren bestimmt die verfügbare Fluoridkonzentration dort, wo Fluorid zur Inhibierung der De- und Unterstützung der Remineralisation gebraucht wird und lässt wahrscheinlich auch Mundhygienegewohnheiten objektiv, besser als ein Interview erkennen, denn der individuelle Fluoridgehalt der Plaques sowie die untersuchten Clearanceprozesse wiesen auf die permanente Notwendigkeit regelmäßiger Fluoridverabreichung zum Erhalt eines Fluoridbasiswertes hin. Die Bestimmung der Plaquesfluoridkonzentration kann zur Bewertung von Kariespräventiva und auch zur Beurteilung und Überwachung von Fluoridierungsprogrammen empfohlen werden.

7 Schlussfolgerungen

1. Die kariespräventive Fluoridwirkung wird mit der Fluoridbindung an Schmelz in Zusammenhang gebracht, so dass diese Größe als Modell der kariespräventiven Wertigkeit von Fluoridpräparaten benutzt wird.
2. In Phosphatpuffer zwischen pH 5,0 und 7,0 suspendiertes Hydroxylapatitpulver konnte als Modell für Zahnschmelz zur Bewertung der Fluoridbindung benutzt werden. Das Modell zeigte die Substratabhängigkeit (für Fluorid und Hydroxylapatit), den pH- sowie den Zeiteinfluss und erlaubte den Vergleich von Fluoridverbindungen unterschiedlicher chemischer Natur.
3. Unter sauren pH-Bedingungen wurde mehr Fluorid am Apatitpulver und an die Plaque sowohl aus organischen als auch anorganischen Fluoridverbindungen adsorbiert.
4. Ein Vierteljahr nach einer Fluoridlackapplikation, im Verlauf eines mehrjährigen Projektes (4,5 Jahre), zeigte Zahnschmelz noch einen erhöhten Fluoridgehalt und damit die zuvor erfolgte Fluoridexposition. Der Plaquefluoridgehalt reflektierte diesen Sachverhalt.
5. Der Fluoridgehalt in der dentalen Plaque entsprach der Fluoridexposition der Mundhöhle; regelmäßige Fluorid-Zahnpastenanwendung hatte eine erhöhte Fluoridkonzentration – ausreichend zur Remineralisationsunterstützung – zur Folge.
6. Die Fluoridanreicherung der Plaque durch verschiedene Fluoridverbindungen gleicher Konzentration zeigte folgende abnehmende Rangfolge: $\text{AmF} > \text{NaF} > \text{NaMFP}$.
7. 250 ppm F^- in der Zahnpaste waren nicht ausreichend um einen kariespräventiven Effekt durch erhöhte Plaquefluoridwerte zu sichern.
8. Die Plaquefluoridkonzentrationsbestimmung widerspiegelt den Fluoridgehalt des Zahnschmelzes und reflektiert Mundhygienegewohnheiten; sie wird als Routinemethode zur Bewertung von Fluoridpräparaten und von Fluoridverbreichung beinhaltenden Programmen empfohlen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis:

1. Aasenden R, Brudevold F, Richardson B. 1968. Clearance of fluoride from the mouth after topical treatment or the use of a fluoride mouthrinse. *Arch Oral Biol*, 13: 625-636.
2. Aasenden R, Brudevold F, Wellock WD. 1971. An in vivo study on enamel fluoride in children living in a fluoride and in a non-fluoride area. *Arch Oral Biol*, 16: 1399-1411.
3. Acharya S, Anuradha KP. 2003. Correlation between water fluoride levels and dental caries in Davangere District, India. *Indian J Dent Res*, 14(3): 146-151.
4. Akjüz S, Menten AR. 1992. Fluorid- und Kalziumgehalt im Speichel nach lokaler Fluoridierung. *Oralprophylaxe*, 14: 97-100.
5. Amjad Z, Nancollas GH. 1979. Effect of Fluoride on the Growth of Hydroxyapatite and Human Dental Enamel. *Caries Res*, 13: 250-258.
6. Ammari AB, Bloch-Zupan A, Ashley PF. 2003. Systematic review of studies comparing the anti-caries efficacy of children's toothpaste containing 600 ppm of fluoride or less with high fluoride toothpastes of 1000 ppm or above. *Caries Res*, 37(2): 85-92.
7. Arai K, Kato K, Nakagaki H, Toyama A, Nagai N, Noguchi T, Kirkham J, Robinson C, Tran T Thuy, Nguyen TTHa. 2000. Fluoride Profiles in Dental Plaque in vivo Formed on Fluoride Pre-Treated Human Enamel. *Caries Res*, 34: 254-259.
8. Arends J, Schuthof J. 1975. Fluoride content in human enamel after fluoride application and washing. An in vitro study. *Caries Res*, 9: 363-372.
9. Arends J, Nelson DGA, Dijkman AG, Jongebloed WL. 1984. Effect of Various Fluorides on Enamel Structure and Chemistry. In: *Cariology Today*, Int. Congr. Zürich, Basel: S. Karger, pp. 245-258.
10. Arends J, Christoffersen J. 1990. Nature and Role of Loosely Bound Fluoride. *J Dent Res*, 69(Spec. Iss.): 601-605.
11. Arnold FA jr, Likins RC, Russell AL, Scott DB. 1962. Fifteenth year of the Grand Rapids fluoridation study. *J Am Dent Ass*, 65: 780-785.
12. Axelsson P. 1999. Other caries-preventive factors. In: Axelsson P (ed): *An Introduction to Risk Prediction and Preventive Dentistry*. Chicago, Quintessence, Vol. 1, pp. 77-103.
13. Backhaus FP. 1990. Vergleichende Bewertung des Fluorideinbaus in den Zahnschmelz durch kommerzielle fluoridhaltige Lacke. [Med. Diss.]. Erfurt.
14. Backer Dirks O. 1966. Post-eruptive changes in dental enamel. *J Dent Res*, 45: 503-509.
15. Backer Dirks O. 1967. The relation between the fluoridation of water and dental caries experiences. *Int Dent J*, 17: 582-595.
16. Baijot-Stroobants J, Vreven J. 1980. In vivo uptake of topically applied fluoride by human dental enamel. *Arch Oral Biol*, 25: 617-621.
17. Balmelli OP, Regolati B, Mühlemann HR. 1974. Inhibition of Streptococcal Deposits on Rat Molars by Aminfluoride. *Acta Odontol Helv*, (Suppl. VIII): 45-53.

18. Bánóczy J, Nyárasdy I, Rigó O Orsós, M. 1987. Elmex fogkrém klinikai vizsgálat. Fogorv Szle, 80: 8-12.
19. Barbakow F, Cornec S, Rozenzweig J. Vadot J.1982. Absorption de fluor par l'émail humain, in vitro, après brossage avec un dentifrice contenant fluorures organiques ou inorganiques. Int Dent J, 64(14): 1367-1373.
20. Bibby BG, van Kesteren M. 1940. The effect of fluorine on mouth bacteria. J Dent Res, 19: 391-402.
21. Bibby BG. 1944. The use of fluorine in the prevention of dental caries. II. Effects of sodium fluoride application. J Am Dent Assoc, 31: 317.
22. Biesbrock AR, Gerlach RW, Bollmer BW, Faller RV, Jacobs SA, Bartizek RD. 2001. Relative anti-caries efficacy of 1100, 1700, 2200, and 2800 ppm fluoride ion in a sodium fluoride dentifrice over 1 year. Community Dent Oral Epidemiol, 29(5): 382-389.
23. Birkeland JM. 1970. Direct potentiometric determination of fluoride in soft tooth deposits. Caries Res, 4: 243-247.
24. Birkeland JM, Rölla G. 1972. In vitro affinity of fluoride to proteins, dextrans, bacteria and salivary components. Arch Oral Biol, 17: 455-463.
25. Bischoff JI, Van der Merwe EHM, Retief DH, Barbakow FH, Cleaton-Jones PE. 1976. Relationship between fluoride concentration in enamel, DMFT index, and degree of fluorosis in a community residing in an area with a high level of fluoride. J Dent Res, 55: 37-42.
26. Black GV, McKay FS. 1916. Mottled teeth: an endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth, hertofore unknown in the literature of dentistry. Dent Cosmos, 58: 129.
27. Bößman K. 1980. Karies und Fluoride. Kariesprophylaxe, 2: 9-19.
28. Borsboom PC, vd Mei HC, Arends J. 1985. Enamel lesion formation with and without 0,12 ppm F in solution. Caries Res, 19(5): 396-402.
29. Borutta A. 1981. Vergleichende klinisch-röntgenografische Untersuchungen mit Fluor Protector und Duraphat. Stomatol DDR, 31: 404-407.
30. Bramstedt F, Bandilla J. 1966. Über den Einfluß organischer Fluorverbindungen auf Säurebildung und Polysaccharidsynthese von Plaque-Streptokokken. Dtsch Zahnärztl Z, 21: 1390-1396.
31. Bratthall D, Hänsel Petersson G, Sundberg H. 1996. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? Eur J Oral Sci, 104: 416-422.
32. Brown LR, White JO, Horton IM, Perkins DH, Streckfuss JL, Dreizen S. 1981. Effects of a single application of sodium fluoride gel on dental plaque acidogenesis. J Dent Res, 60: 1396-1402.
33. Brown RH. 1982. Evidence of decrease in the prevalence of dental caries in New Zealand. J Dent Res, 61(Spec. Iss.): 1327-1332.

34. Brunelle JA, Carlos JP. 1990. Recent trends in dental caries in U.S. children and the effect of water fluoridation. *J Dent Res*, 69(Spec. Iss.): 723-727.
35. Bruun C, Thylstrup A. 1983. Whole Saliva Fluoride after Use of NaF and MFP Dentifrices with Various Fluoride Concentrations. *Caries Res*, 17: 171-177.
36. Brunn C, Givskov H, Thylstrup A. 1984. Whole saliva fluoride after toothbrushing with NaF and MFP dentifrices with different F concentrations. *Caries Res*, 18: 282-288.
37. Buchalla W, Attin T, Schulte-Monting J, Hellwig E. 2002. Fluoride uptake, retention, and remineralization efficacy of a highly concentrated fluoride solution on enamel lesions in situ. *J Dent Res*, 81(5): 329-333.
38. Burt BA. 1985. The future of the caries decline. *J Publ Hlth Dent*, 45: 261-269.
39. Busscher HJ, Uyen HM, De Jong HP, Arends J, Kip GAM. 1988. Adsorption of amine fluorides on human enamel. *J Dent*, 16: 166-171.
40. Cahen PM, Frank RM, Turlot JC, Jung MT. 1982. Comparative unsupervised clinical trial on caries inhibition effect of monofluorophosphate and amine fluoride dentifrices after 3 years in Strasbourg, France. *Community Dent Oral Epidemiol*, 10: 238-241.
41. Canadian Dental Association: Proceedings of the Consensus Conference of the Canadian Dental Association (1997) – Appropriate use of fluoride supplements for the prevention of dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 27, 27 (1999).
42. Carlström D. 1964. Polarization microscopy of dental enamel with reference to incipient carious lesions. *Advance. Oral Biol*, 1: 255.
43. Charlton G, Blainey B, Schamschula RG. 1974. Associations between dental plaque and fluoride in human surface enamel. *Arch Oral Biol*, 19(2): 139-143.
44. Clark DC, Stamm JW, Robert G, Tessier Ch. 1985. Results of a 32-month fluoride varnish study in Sherbrooke and Lac-Mégantic, Canada. *J Am Dent Assoc*, 111: 949-953.
45. Clarkson JJ, McLoughlin J. 2000. Role of fluoride in oral health promotion. *Int Dent J*, 50: 119-128.
46. Clement JG, Langdon DJ, Thistleton A. 1981. The production of artificial caries-like lesions in shark enameloid in vitro. *Caries Res*, 15: 451-452.
47. Council on Dental Therapeutics. 1964. Reclassification of Crest toothpaste. *J Am Dent Assoc*, 69: 195.
48. Dagulsi G, Kerbel LM. 1980. Ultrastructural study and comparative analysis of fluoride content of enameloid in sea-water and fresh-water sharks. *Arch Oral Biol*, 25: 145-151.
49. Dawes C, Weatherell JA. 1990. Kinetics of fluoride in the oral fluids. *J Dent Res*, 69: 638-644.
50. Dawes C, Jenkins GN, Hardwick JL, Leach SA. 1965. The relation between the fluoride concentrations in the dental plaque and drinking water. *Brit Dent J*, 119: 164-167.
51. Dean HT, Jay P, Arnold FA jr., Elvove E. 1941. Domestic water and dental caries. II. A study of 2832 white children, aged 12-14 years, of 8 suburban Chicago communities

- including *Lactobacillus acidophilus* studies of 1761 children. *Publ Health Rep*, 56: 761-792.
52. Dean HT, Arnold FA jr., Elvove E. 1942. Domestic water and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4,425 white children, aged 12 to 14 years, of 13 cities in 4 states. *Publ Health Rep*, 57: 1155-1179.
 53. De Bruyn H, Hummel M, Arends J. 1985. In vivo effect of a fluoridating varnish with various fluoride content on human enamel. *Caries Res*, 19: 407-413.
 54. De Bruyn H, Arends J. 1985. Wirksamkeit von Fluoridlacken. – Eine Studie über Lacke mit niedrigem F-Gehalt. *Oralprophylaxe*, 7: 131-137.
 55. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). 2000. Empfehlungen zur Kariesprophylaxe mit Fluoriden. 27.03.2000. *Dtsch Zahnärztl Z*, 55: 523.
 56. Dijkman AG, Tak J, Arends J. 1982. Fluoride Deposited by Topical Applications in Enamel, KOH-soluble and Acquired Fluoride. *Caries Res*, 16: 147-155.
 57. Dijkman AG, Arends J. 1983. Oberflächenfluoridierung intakten Schmelzes in vivo: Fluoridaufnahme/abgabe in vivo und Fluorideffizienz während der Applikation. *Oralprophylaxe*, 5: 131-138.
 58. Duckworth RM, Knoop DTM, Stephen KW. 1991. Effect of mouthrinsing after toothbrushing with a fluoride dentifrice on human salivary fluoride levels. *Caries Res*, 25: 287-291.
 59. Duckworth RM, Morgan SN. 1991. Oral fluoride retention after use of fluoride dentifrices. *Caries Res*, 25: 123-129.
 60. Duff EJ. 1983. Reaction of Monofluorophosphate with Apatitic Substrates. *Caries Res*, 17(Suppl. 1): 77-90.
 61. Duschner H, Uchtmann H. 1985a. Reaktionen von Aminhydrofluoriden mit Oberflächenschmelz: II. Vergleich der Wechselwirkungen von Aminhydrofluorid und Natriumfluorid bei identischen pH-Werten. *Dtsch Zahnärztl Z*, 40: 1031-1035.
 62. Duschner H, Uchtmann H. 1985b. Reaktionen von Aminhydrofluoriden mit Oberflächenschmelz. I. Einfluß unterschiedlicher Kationen, Konzentrationen und Einwirkungszeiten (In-vitro-Untersuchungen). *Dtsch Zahnärztl Z*, 40: 482-487.
 63. Embery G, Rölla G (eds). 1992. Clinical and biological aspects of dentifrices. New York, Oxford University Press.
 64. Ericsson Y. 1967. Biological Splitting of PO_3F Ions. *Caries Res*, 1: 144-152.
 65. Featherstone JDB. 1999. Prevention and reversal of dental caries: Role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol*, 27: 31-40.
 66. Fehr von der FR, Möller JJ. 1978. Caries-preventive fluoride dentifrices. *Caries Res*, 12: 31-37.
 67. Fehr von der FR. 1992. Caries decline and fluoride usage in Norway. *J Dent Res*, 71(IADR Abstracts 246)(Spec. Suppl.): 546-552.

68. Fehr von der FR. 1994. Caries prevalence in the Nordic countries. *Int Dent J*, 44: 371-378.
69. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. 1981. Rationale for the use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odontol Scand*, 39: 241-249.
70. Fejerskov O, Clarkson BH. 1996. Dynamics of caries lesion formation. In Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA (eds): *Fluoride in Dentistry*, Copenhagen, Munksgaard Textbook: 187-213.
71. Feng XP, Wu AJ, Shen LQ. 1994. Changes of enamel intake of fluoride amount while pH and fluoride concentration varies. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 3(2): 90-91.
72. Fischer C, Lussi A, Hotz P. 1995. Kariostatische Wirkungsmechanismen der Fluoride. *Schweiz Mschr Zahnmed*, 105: 311-317.
73. Flessa H-J. und Gülzow H-J. 1970. Über die Verweildauer von Natriumfluorid und Aminfluoriden in den Plaques. *Dtsch Zahnärztl Z*, 25: 252-259.
74. Forrest JR. 1956. Caries incidence and enamel defects in areas with different levels of fluoride in the drinking water. *Brit Dent J*, 100: 195-200.
75. Gaugler RW, Minke PN, Pecotte JK. 1981. Fluoride accumulation by oral microorganisms. *J Dent Res*, 60: 187-192.
76. Geddes DAM, McNee SG. 1982. The effect of 0.2 per cent (48 mM) NaF rinses daily on human plaque acidogenicity in situ (Stephan curve) and fluoride content. *Arch Oral Biol*, 27: 765-769.
77. Gehring F. 1983. Wirkung von Aminfluorid und Natriumfluorid auf Keime der Plaqueflora. *Dtsch Zahnärztl Z*, 38: 36-40.
78. Gibbons RJ, Van Houte J. 1973. On the Formation of Dental Plaque. *J Periodontol*, 44: 347-360.
79. Glass RL. 1982. The first international conference on the declining prevalence of dental caries. *J Dent Res*, 61: 1301-1383.
80. Grön P, Brudevold F. 1967. The effectiveness of NaF dentifrices. *J Dent Child*, 34(2): 123-127.
81. Grön P, Yao K, Spinelli M. 1969. A study of inorganic constituents in dental plaque. *J Dent Res*, 48(Suppl.): 799-805.
82. Grön P, Ericsson Y. 1983. Monofluorophosphate perspectives. *Caries Res*, 17(Suppl. 1): 46-55.
83. Groeneveld A. 1981. Cariesgevoeligheid en fluoride. *Ned Tandheelk*, 88: 343-345.
84. Gülzow H-J, Lang G. 1967. Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit zur Kariesprophylaxe angewandter Aminfluoride. *Dtsch Zahnärztl Z*, 22: 414-418.
85. Gülzow H-J. 1968. Die Karies im Milchgebiß. *Dtsch Zahnärztl Z*, 23: 1203-1207.

86. Gülzow H-J, Jellinghaus M. 1973. Kariesprophylaxe durch lokale Applikation von Fluorid als Lösung, Lack oder Gel? Dtsch Zahnärztl Z, 28: 592-597.
87. Gülzow H-J, Ganschow C, Mannes C. 1993. Fluoridaufnahme der Schmelzoberfläche aus Zahnpasten mit unterschiedlichen Fluoridverbindungen. Dtsch Zahnärztl Z, 48: 112.
88. Gülzow H-J. 1995. Präventive Zahnheilkunde. Hanser, München, S. 117 ff.
89. Gülzow H-J, Farshi H. 2000. Die Zahngesundheit Hamburger Kindergartenkinder 1977-1998. Dtsch Zahnärztl Z, 55: 770.
90. Gustafsson BE, Quensel C-E, Swenander Lanke L, Lundqvist C, Grahnén H, Bonow BE, Krassse B. 1954. The Vipeholm dental caries study. The effect of different levels of carbohydrate intake of caries activity in 436 individuals observed for five years (Sweden). Acta Odont Scand, 11: 232-264.
91. Guthertz M. 1968. Klinischer Nachweis der Karieshemmwirkung einer metaphosphathaltigen Fluorzahnpaste. Schweiz Mschr Zahnheilk, 78: 235-247.
92. Hardwick JL, Leach SA. 1962. The fluoride content of the dental plaque. Arch Oral Biol, 7(Suppl.): 151-158.
93. Hardwick JL. 1970. Associations between plaque fluoride concentrations and other parameters. In: Dental Plaque, Ed.: McHugh WD, E. u. S. Livingstone Ltd. Edinburgh – London, S. 111.
94. Hargraeves JA, Chester CG. 1973. Clinical trial among Scottish children of an anti-caries dentifrice containing 2 percent sodium monofluorophosphate. Community Dent Oral Epidemiol, 1(2): 47-57.
95. Hassell TM, Mühlemann HR. 1971. Effects of sodium N-lauroyl sarcosinate on plaque pH in vivo. Helv Odont Acta, 15: 52-53.
96. Hellwig E, Klimek J, Wagner H. 1987. The Influence of Plaque on Reaction Mechanism of MFP and NaF in vivo. J Dent Res, 66: 46-49.
97. Hellwig E, Klimek J, Hohne E. 1990. In situ fluoride uptake of initial caries lesions following application of two children's toothpastes. Oralprophylaxe, 12(2): 65-71.
98. Hellwig E, Lennon AM. 2004. Systemic versus Topical Fluoride. Caries Res, 38(3): 258-262.
99. Heuser H, Schmidt HFM. 1968. Zahnkariesprophylaxe durch Tiefenimprägnierung des Zahnschmelzes mit Fluor-Lack. Stoma (Heidelb.), 21: 91-100.
100. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. 2004. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). J Clin Pediatr Dent, 28(3): 203-214.
101. IDZ: Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1999.
102. Iijima Y, Katajama T. 1985. Fluoride concentration in deciduous enamel in high- and low-fluoride areas. Caries Res, 19: 262-265.

103. Inaba D, Kawasaki K, Iijima Y, Taguchi N, Hayashida H, Yoshikawa T, Furugen R, Fukumoto E, Nishiyama T, Tanaka K, Takagi O. 2002. Enamel fluoride uptake from mouthrinse solutions with different NaF concentrations. *Community Dent Oral Epidemiol*, 30(4): 248-253.
104. International Organization for Standardization: ISO 11609 - Dentistry Toothpaste Requirements, Test Methods and Marking, Geneva, International Standard, 1995.
105. Jackson LR. 1982. In vitro Hydrolysis of Monofluorophosphate by Dental Plaque Microorganisms. *J Dent Res*, 61: 953-956.
106. Jackson D. 1987. Has the decline of dental caries in English children made water fluoridation both unnecessary and uneconomic? *Brit Dent J*, 162: 170-173.
107. James PM, Anderson RJ, Beal JF, Bradnock G. 1977. A 3-year clinical trial of the effect on dental caries of a dentifrice containing 2% sodium monofluorophosphate. *Community Dent Oral Epidemiol*, 5(2): 67-72.
108. Jenkins GN, Edgar WM, Ferguson DB. 1969. The distribution and metabolic effects of human plaque fluorine. *Arch Oral Biol*, 14: 105-119.
109. Jenkins GN, Edgar WM. 1977. Distribution and forms of F in saliva and plaque. *Caries Res*, 11(Suppl. 1): 226-242.
110. Kalsbeek H. 1997. Gebitsafwijkingen. In: Maas IA und Mitarb. (Hrsg.): *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. Deel I: De gezondheidstoestand: een actualisering*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (NL) 1997, S. 509-516.
111. Kashket S. 1983. Interaction of monofluorophosphate with plaque and saliva. Discussion. *Caries Res*, 17(Suppl. 1): 96-101.
112. Kato K, Nakagaki H, Takami Y, Tsuge S, Ando S, Robison C. 1997. A method for determining the distribution of fluoride, calcium and phosphorus in human dental plaque and the effect of a single in vivo fluoride rinse. *Arch Oral Biol*, Vol. 42: 521-525.
113. Keyes PH. 1962. Recent advances in dental caries research, bacteriological findings, and biological implications. *Int Dent J*, 12: 443-449.
114. Kirkegaard E. 1977a. In vitro fluoride uptake in human dental enamel from various fluoride solutions. *Caries Res*, 11: 16-23.
115. Kirkegaard E. 1977b. In vitro fluoride uptake in human dental enamel from four different dentifrices. *Caries Res*, 11: 24-29.
116. Klimek J. 1981. Fluoridaufnahme künstlicher kariöser Initialläsionen nach Behandlung mit verschiedenen Fluoridverbindungen. *Dtsch Zahnärztl Z*, 36: 520-524.
117. Klimek J. 1986. Wird die Wirkung lokaler Fluoridierungsmaßnahmen durch eine vorhergehende Zahnreinigung erhöht? *Oralprophylaxe*, 8: 164-168.
118. Klimek J, Ganß C, Schwan P, Schmidt R. 1998. Fluoridaufnahme im Zahnschmelz nach Anwendung von NaF- und AmF-Zahnpasten. *Oralprophylaxe*, 20: 192-196.

119. Klimm W, Hanefeld M, Natusch I. 1991. Präventionsempfehlungen zur Kohlenhydraternährung. Med Aktuell, 17: 34.
120. Klock B, Krasse B. 1987. Caries status and microbial conditions in children in 1973 and 1984. Scand J Dent Res, 95: 13-17.
121. Knutson JW, Armstrong WD. 1943. The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. Publ Hlth Rep Wash, 58: 1701.
122. Koch G, Bergmann-Arnadottir J, Bjarnason S, Finnbogason S, Höskuldsson O, Karlsson R. 1990. Caries preventive effect of fluoride dentifrices with and without anticalculus agents. A 3-year controlled clinical trial. Caries Res, 24: 72-79.
123. Koch G. 2003. Fluoride toothpastes and their contribution to the caries decline. Which fluoride content is necessary? Oralprophylaxe, 25: 22-25.
124. König KG. 1971. Karies und Kariesprophylaxe. Goldmann „Das wissenschaftliche Taschenbuch“. Wilhelm Goldmann Verlag, München, 2. Aufl.
125. König KG. 1999. Milchzahnkaries in den Niederlanden. Oralprophylaxe, 21: 5-8.
126. Kolourides T. 1968. Remineralization methods. Ann. N.Y. Acad. Sci., 153: 84-101.
127. Kolourides T, Cameron B. 1980. Enamel remineralization as a factor in the pathogenesis of dental caries. J Oral Pathol, 9(5): 255-269.
128. Krasse B. 1996. The caries decline: is the effect of fluoride toothpaste overrated? Eur J Oral Sci, 104: 426-429.
129. Künzel W. 1997. Caries decline in Deutschland: Eine Studie zur Entwicklung der Mundgesundheit. Hüthig, Heidelberg.
130. Lagerlöf F, Oliveby A. 1990. Computer simulation of oral fluoride clearance. Comp Meth and Progr in Biomed, 31: 97-104.
131. Lange DE. 1990. Parodontologie in der täglichen Praxis. 4. Aufl. Quintessenz, Berlin.
132. Larsen MJ, Pearce EIF. 1997. A computer program for correlating dental plaque pH values, CH^+ , plaque titration, critical pH, resting pH and the solubility of enamel apatite. Arch Oral Biol, 42: 475-480.
133. LeGeros RZ, Silverstone LM, Dagulsi G, Kerbel LM. 1983. In vitro caries-like lesion formation in F-containing tooth enamel. J Dent Res, 62: 138-144.
134. Leverett DH, Adair SM, Vaughan BW, Proskin HM, Moss ME. 1997. Randomized clinical trial of the effect of prenatal fluoride supplements in preventing dental caries. Caries Res, 31: 174-179.
135. Lohmann K, Meyerhof O. 1934. Über die enzymatische Umwandlung von Phosphoglycerinsäure in Brenztraubensäure und Phosphorsäure. Biochem Z, 273: 60.
136. Loveren van C, Buijs JF, ten Cate JM. 1996. Protection of enamel and dentin by chlorhexidine and fluoride varnishes in a bacterial demineralisation model. Caries Res, 30: 45-51.

137. Luoma H, Murtomaa H, Nuuja T, Nyman A, Nummikoski P, Ainamo J, Luoma AR. 1978. A simultaneous reduction of caries and gingivitis in a group of schoolchildren receiving chlorhexidine-fluoride applications. Results after 2 years. *Caries Res*, 12: 290-298.
138. Madlena M, Nagy G, Gabris K, Marton S, Keszthelyi G, Banoczy J. 2002. Effect of amine fluoride toothpaste and gel in high risk groups of Hungarian adolescents: results of a longitudinal study. *Caries Res*, 36(2): 142-146.
139. Maia LC, de Souza IP, Cury JA. 2003. Effect of a combination of fluoride dentifrice and varnish on enamel surface rehardening and fluoride uptake in vitro. *Eur J Oral Sci*, 111(1): 68-72.
140. Manley RS, Hodge HC. 1939. Density and refractive index studies of dental hard tissues. *J Dent Res*, 18: 133-141.
141. Mannes C. 1992. Eine In-vitro-Untersuchung zur Fluoridaufnahme im Schmelz nach Anwendung unterschiedlicher Fluoridverbindungen in Zahnpasten. [Med. Diss.]. Hamburg.
142. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. 2003. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002278.
143. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. 2004. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002781.
144. Marthaler TM. 1980. Anwendung von Fluoriden in der zahnärztlichen Praxis. *Kariesprophylaxe*, 2: 115-124.
145. Marthaler TM. 1990. Cariostatic efficacy of the combined use of fluorides. *J Dent Res*, 69(Spec. Iss.): 797-800.
146. Marthaler TM, Downer M, Moller I. 1990. Caries status in Europe and predictions of future trends. *Caries Res*, 24: 381-396.
147. Marthaler TM, Brunelle J, Downer M, König KG, Künzel W, O'Mullane D, Möller IJ, Fehr van der FR, Vrbic V. 1996. The Prevalence of Dental Caries in Europe 1990-1995. ORCA Symposium 1995. *Caries Res*, 30: 237-255.
148. Mellberg JR, Ripa LW. 1983. Fluoride in preventive dentistry. Theory and clinical applications. 1. Aufl., Quintessenz, Chicago, S. 44 ff.
149. Meyer W. 1951. Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen. Carl Hanser, München.
150. Mirth DB. 1980. The use of controlled and sustained release agents in dentistry: A review of applications for the control of dental caries. *Pharmacol Ther Dent*, 5: 59-67.
151. Mitropoulos CM, Holloway PJ, Davies TGH, Worthington HV. 1984. Relative efficacy of dentifrices containing 250 or 1000 ppm F in preventing dental caries. - Report of a 32-month clinical trial. *Community Dent Health*, 1: 193-200.

152. Mühlemann HR, Schmid H, König KG. 1957. Enamel solubility reduction studies with inorganic and organic fluorides. *Helv Odont Acta*, 1: 23.
153. Mühlemann HR, Schmid H. 1958. Anticaries dentifrices under laboratory conditions . *J Dent Belge*, 49: 353-358.
154. Mühlemann HR, Wolgensinger F. 1959. In vivo reduction of enamel solubility in children using an organic fluoride dentifrice. *Helv Odont Acta*, 3: 35-42.
155. Mühlemann HR, König KG, Marthaler TM, Schait A, Schmid H. 1960. Organische Fluoride. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 70: 1037-1043.
156. Mühlemann HR. 1963. Post-eruptive fluoridation. *Brit Dent J*, 114: 216-221.
157. Mühlemann HR, Rossinsky K, Schait A. 1967. Physikalisches, chemisches und mikromorphologisches Verhalten von Schmelz nach Behandlung mit anorganischen und Aminfluoriden. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 77: 230-248.
158. Mühlemann HR, Rudolf ER. 1975. Fluoride retention after rinsing with sodium fluoride and amine fluoride. *Helv Odont Acta*, 19(2): 81-84.
159. Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, Day HG. 1955. Effect of stannous fluoride containing dentifrice on caries reduction in children. II. Caries experience after one year. *J Am Dent Assoc*, 50: 163-166.
160. Murray JJ. 1976. Teeth, fluorine and human nutrition. *J Hum Nutr*, 30(2): 101-112.
161. Murray JJ, Winter GB, Hurst CP. 1977. Duraphat fluoride varnish. A 2-year clinical trial in 5-year old children. *Brit Dent J*, 143: 11-17.
162. Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN (eds). 1992. Fluorides in caries prevention. Oxford, Wright, 127-160.
163. Nadanowsky P, Sheiham A. 1994. The relative contribution of dental services to the changes and geographical variations in caries status of 5- and 12-year-old children in England and Wales in the 1980s. *Community Dental Health*, 11: 215-223.
164. Nadanowsky P, Sheiham A. 1995. The relative contribution of dental services to the changes in caries levels of 12-year-old children in 18 industrialized countries in the 1970s and early 1980s. *Community Dent Oral Epidemiol*, 23: 331-339.
165. Nair PNR, Schroeder HE. 1981. Schmelzkaries, ist die heilbar? *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 91(9): 633-648.
166. Nelson DGA, Jongebloed WL, Arends J. 1983. Morphology of enamel surfaces treated with topical fluoride agents: SEM considerations. *J Dent Res*, 62: 1201-1208.
167. Nelson DGA, Jongebloed WL, Arends J. 1984. Crystallographic structure of enamel surfaces with topical fluoride agents: TEM and XRD considerations. *J Dent Res*, 63: 6-12.
168. Netuschil L, Riethe P. 1985. Kariesprophylaxe mit Fluoriden. Eine wissenschaftliche Standortbestimmung. *Oralprophylaxe*, 7: 99-109.
169. Netuschil L. 1991. Plaque and chemotherapy concepts of the future. *Oralprophylaxe*, 13(2): 47-54.

170. Newbrun E. 2001. Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *J Dent Educ*, 65(10): 1078-1083.
171. Ögaard B, Rølla G, Ruben J, Dijkman T, Arends J. 1988. Microradiographic study of demineralization of shark enamel in a human caries model. *Scand J Dent Res*, 96: 209-211.
172. Ögaard B, Rølla G, Dijkman T, Ruben J, Arends J. 1991. Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel: an in situ caries model study. *Scand J Dent Res*, 99: 372-377.
173. Oliveby A, Weetman DA, Geddes DAM, Lagerlöf F. 1990. The effect of salivary clearance of sucrose and fluoride on human dental plaque acidogenicity. *Arch Oral Biol*, 35: 907-911.
174. O'Mullane DM. 1994. Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. *Int Dent J*, 44: 257-261.
175. Oulis C, Raadal M, Martens L. 2000. Guidelines on the use of fluoride in children: An EAPD policy document. *Eur J Paediatr Dent*, 1: 7-12.
176. Petersson LG, Lodding A, Hakeberg M, Koch G. 1989. Fluorine profiles in human enamel after in vitro treatment with dentifrices of different compositions and acidities. *Swed Dent J*, 13(3): 177-183.
177. Petersson LG, Magnusson K, Andersson H, Deierborg G, Twetman S. 1998. Effect of semi-annual applications of a chlorhexidine/fluoride varnish mixture on approximal caries incidence in schoolchildren. A three-year radiographic study. *Eur J Oral Sci*, 106: 623-627.
178. Petersson LG, Arvidsson I, Lynch E, Engstrom K, Twetman S. 2002. Fluoride concentrations in saliva and dental plaque in young children after intake of fluoridated milk. *Caries Res*, 36(1): 40-43.
179. Petzold M, Wohlfahrt-Zhou J, Berthold L, Cismak A, Schaller H-G. 2004. A SEM and TEM Study of the Stability of CaF₂-Like Precipitates Formed on Dental Enamel Surfaces. 51st ORCA Congress. *Caries Res*, 38: 374.
180. Pilz MEW. 1985. Praxis der Zahnerhaltung und oralen Prävention. Barth, Leipzig, S. 449, 457.
181. Rauen HM. 1964. Biochemisches Taschenbuch. Springer-Verlag, Berlin.
182. Reed MW. 1973. Clinical evaluation of three concentrations of sodium fluoride in dentifrices. *J Am Dent Assoc*, 87: 1401-1403.
183. Reich E, Schmalz G, Bergmann RL, Bergler H, Bergmann KE. 1992. Kariesbefall von Kindern nach unterschiedlich langer Applikation von Fluoridtabletten. *Dtsch Zahnärztl Z*, 47: 232-234.
184. Reich E. 2001. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe. *Int Dent J*, 51(Suppl. 1): 392-398.
185. Renggli HH. 1983. Plaquehemmung durch Aminfluorid. *Dtsch Zahnärztl Z*, 38: 45-49.

186. Renson CE, Crielaers PJA, Ibikunde SAJ, Pinto VG, Ross CB, Sardo Infirri J, Takazoe I, Tala H. 1985. Changing patterns of oral health and implications for oral health manpower. Part 1. *Int Dent J*, 35: 235-251.
187. Retief DH, Cleaton-Jones PE, Turkstra J, De Wet WJ. 1971. The quantitative analysis of sixteen elements in normal human enamel and dentine by neutron activation analysis and high-resolution gamma-spectrometry. *Arch Oral Biol*, 16: 1257-1267.
188. Retief DH, Harris BE, Brandley EL. 1985. In vitro enamel fluoride uptake from topical fluoride agents. *Dent Materials*, 1: 93-97.
189. Richardson B. 1967. Fixation of topically applied fluoride in enamel. *J Dent Res*, 46: 87-91.
190. Richards A, Banting DW. 1996. Fluoride Toothpastes. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. eds.: *Fluoride in Dentistry*, 2nd edition. Munksgaard, Copenhagen.
191. Robinson C, Brookes SJ, Wood SR, Kirkham J, Shore RC. 2003. The effect of fluoride on the developing mineralised tissues – A brief review. *Oralprophylaxe*, 25: 33-38.
192. Robinson C, Connell S, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC, Smith AM. 2004. The effect of fluoride on the developing tooth. *Caries Res*, 38(3): 268-276.
193. Röllä G. 1977. Effects of fluoride on initiation of plaque formation. *Caries Res*, 11(Suppl. 1): 243-261.
194. Röllä G, Ögaard B. 1986. Studies on the solubility of CaF_2 in human saliva. In: Leach SA (Hrsg.): *Factors related to de- and remineralization on the teeth*. Karger, Basel, pp. 45-50.
195. Röllä G, Ogaard B, De Almeida Cruz, R. 1991. Clinical effect and mechanisms of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: A review. *Int Dent J*, 41: 171-174.
196. Römer F. 1985. Fluoridprophylaxe in Deutschland – ein Überblick. *Oralprophylaxe*, 7: 120-128.
197. Saxer UP, Mühlemann R. 1975. Motivation und Aufklärung. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 85: 905-919.
198. Schiffner U. 1999. Zur Rolle der chemischen Plaquekontrolle. Teil 2: Substanzen zur chemischen Plaquekontrolle - Wirkung und Nebenwirkungen. *Oralprophylaxe*, 21: 13-19.
199. Schiffner U, Reich E. 1999. Prävalenzen zu ausgewählten klinischen Variablen bei Jugendlichen (12 Jahre). In: Micheelis W, Reich E. (Hrsg.): *Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Ergebnisse, Trends und Problemanalysen auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben in Deutschland 1997*. Deutsche Ärzteverlag, Köln, S. 201.
200. Schmid R, Barbakow F, Mühlemann HR. 1985a. Karieshemmung mit Aminfluorid- und Monofluorophosphatzahnpasten. Teil II: Zweiter Bericht über In-vivo-Kariestests. *Oralprophylaxe*, 7: 110-119.
201. Schmid R, Barbakow F, Mühlemann HR. 1985b. Karieshemmung mit Aminfluorid- und Monofluorophosphatzahnpasten. Teil I: Historischer Überblick und erster Bericht über In-vivo-Kariestests. *Oralprophylaxe*, 7: 67-72.

202. Schmidt HFM. 1964. Ein neues Touchierungsmittel mit besonders lang anhaltendem intensivem Fluoridierungseffekt. *Stoma*, 17: 71.
203. Schmidt HFM. 1968. Neue Erkenntnisse in der örtlichen Anwendung eines langhaftenden Fluorpräparates zur Prophylaxe der Zahnkaries. *Dtsch Zahnärztl Z*, 23: 148-156.
204. Schmidt HFM. 1981. Die Beurteilung des Fluoridlackes Duraphat als Kariesprophylaktikum auf Grund der 1981 vorliegenden klinischen Ergebnisse. *Kariesprophylaxe*, 3: 117-123.
205. Schneider PH, Mühlemann HR. 1974. The antiglycolytic action of amine fluorides on dental plaque. *Helv Odont Acta*, 18(Suppl. VIII): 63-70.
206. Schröder F-W. 1999. Fluoridpräparate – einmal aus völlig anderer Sicht. Kosmetische Mittel, Arzneimittel und Medizinprodukte. Teil 2: Arzneimittel und Medizinprodukte. *Oralprophylaxe*, 21: 148-152.
207. Sefton J, Lambert M, Wilson M, Newman HN. 1996. Adsorption/desorption of amine fluorides to hydroxyapatite. *Biomaterials*, 17: 37-46.
208. Seppä L, Hausen H, Luoma H. 1982a. Relationship between caries and fluoride uptake by enamel from two fluoride varnishes in a community with fluoridated water. *Caries Res*, 16: 404-409.
209. Seppä L, Luoma H, Hausen H. 1982b. Fluoride content in enamel after repeated applications of fluoride varnishes in a community with fluoridated water. *Caries Res*, 16: 7-11.
210. Shellis RP, Duckworth RM. 1994. Studies on the cariostatic mechanisms of fluoride. *Int Dent J*, 44: 263-273.
211. Sidi AD, Wilson RF. 1991. Fluoride, Calcium and Inorganic Phosphorus Concentrations in Approximal Plaque Collected from Young Adults 1 and 24 h after Toothbrushing with Fluoride Toothpastes. *Caries Res*, 25: 330-334.
212. Sjögren K, Birkhed D. 1993. Factors related to fluoride retention after toothbrushing and possible connection to caries activity. *Caries Res*, 27: 474-477.
213. Sjögren K. 2001. How to Improve Oral Fluoride Retention? *Caries Res*, 35(Suppl 1): 14-17.
214. Sobkowiak E-M, Berg P, Held M, Schumacher G-H. 1978. Vergleichende kariesepidemiologische Untersuchungen an Schädelfunden (aus der Eisenzeit, Slawenzeit und dem Mittelalter) und Probanden der Gegenwart. *Zahn- Mund- Kieferheilk*, 66: 359-366.
215. Stamm JW, Stewart PW, Bohannon HM, Disney JA, Graves RC, Abernathy JR. 1991. Risk assessment for oral diseases. *Adv Dent Res*, 5: 4-17.
216. Steenkiste van M. 1995. Kariesbefall, Fissurenversiegelungen und Mundhygiene bei Schülern der Grund- und weiterführenden Schulen des Rems-Murr-Kreises. *Oralprophylaxe*, 17: 55-60.
217. Stößer L, Tietze W, Heinrich-Weltzien R, Kneist S, Schumann V, Möller M, Busse H. 1998. Studiendesign und Repräsentativität der Erfurter Kariesrisiko-Studie mit Schülern

- der ersten und fünften Klasse. In: Stöber L. (Hrsg.): Kariesdynamik und Kariesrisiko. Berlin: Quintessenz Verlag, S. 168-178.
218. Stöber L. 2003. Fluoride in der Gruppenprophylaxe – eine Notwendigkeit ? Bayerische Landes Zahnärztergemeinschaft Zahngesundheit e. V. (LAGZ): 31-36.
 219. Stöber L, Heinrich-Weltzien R, Imbram S. 2004a. Plaque fluoride concentration after toothpaste use with different fluoride compounds. IADR 82nd Congress in Honolulu, Hawaii, USA.
 220. Stöber L, Heinrich-Weltzien R, Imbram S, Röhrig B, Tietze W. 2004b. Predictive Power of Different Clinical and Laboratory Caries Risk Parameters. Joint Meeting of the Continental European Division (CED), Scandinavian Division (NOF) and Israeli Division (ID) of IADR, Istanbul, Turkey.
 221. Stookey GK, DePaola PF, Featherstone JDB, Fejerskov O, Moller IJ, Rotberg S, Stephen KW, Wefel JS. 1993. A Critical Review of the Relative Anticaries Efficacy of Sodium Fluoride and Sodium Monofluorophosphate Dentifrices. Caries Res, 27: 337-360.
 222. Streckfuss JL, Perkins D, Horton IM, Brown LR, Driezen S, Grave L. 1980. Fluoride resistance and adherence of selected strains of streptococcus mutans to smooth surface after exposure to fluoride. J Dent Res, 59(2): 151-158.
 223. Strübig W. 1980. Die Wirksamkeit lokaler Fluoridierungsmittel. Dtsch Zahnärztl Z, 35: 1067-1069.
 224. Strübig W, Gülzow H-J. 1986. Fluoridaufnahme und Stabilität der Fluoridkonzentration im Schmelz nach Anwendung zweier Fluoridlacke. Dtsch Zahnärztl Z, 41: 1121-1124.
 225. Swedberg Y, Fredén H, Norén JG. 1997. Caries extreme groups among adolescents, leaving organised dental care in Göteborg, Sweden. Swed Dent J, 21: 221-226.
 226. Tabchoury CM, Holt T, Pearson SK, Bowen WH. 1998. The effects of fluoride concentration and the level of cariogenic challenge on caries development in desalivated rats. Arch Oral Biol, 43: 917-924.
 227. Tatevossian A. 1990. Fluoride in dental plaque an its effects. J Dent Res, 69(Spec. Iss.): 645-652.
 228. Tavss EA, Mellberg JR, Joziak M, Gambogi RJ, Fisher SW. 2003. Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction. Am J Dent, 16(6): 369-374.
 229. Ten Cate JM, Duijsters PPE. 1983. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. Caries Res, 17: 193-199.
 230. Ten Cate JN, Featherstone JDB. 1991. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. Crit Rev Oral Biol, 2: 283-296.
 231. Ten Cate JM. 2001. Consensus Statements on Fluoride Usage and Associated Research Questions. Caries Res, 35: 71-73.
 232. Ten Cate JM. 2003. Physico-chemical aspects of fluoride enamel interactions and the consequences for caries prevention. Oralprophylaxe, 25: 18-21.

233. Theilade E, Birkhed D. 1986. Diet and dental caries. In: Thylstrup A. u. Fejerskov O.: Textbook of Cariology. Munksgaard, Copenhagen.
234. Thylstrup A. 1990. Clinical evidence of the role of preeruptive fluoride in caries prevention. *J Dent Res*, 69(Spec. Iss.): 742-750.
235. Tinanoff N, Glick PL, Weber DF. 1976. Ultrastructure of organic films on the enamel surface. *Caries Res*, 10(1): 19-32.
236. Torell P, Ericsson Y. 1965. Two year clinical tests with different methods of local caries-preventive fluorine application in Swedish school-children. *Acta odont scand*, 23: 287-322.
237. Torell P, Ericsson Y. 1967. The value in caries prevention of methods for applying fluorides topically to the teeth. *Int Dent J*, 17: 564-581.
238. Uchtmann H, Duschner H. 1982. Electron spectroscopic studies of interactions between superficially-applied fluorides and surface enamel. *J Dent Res*, 61: 423-428.
239. Venkateswarlu P. 1977. Determination of fluoride in biological material. *Biochem Anal*, 24: 141-146.
240. Venkateswarlu P. 1994. Determination of fluorine in biological materials. A review. *Adv Dent Res*, 8(1): 80-86.
241. Vivien-Castioni NV, Baehni PC, Gurny R. 1998. Current status in oral fluoride pharmacokinetics and implications for the prophylaxis against dental caries. *Eur J Pharm Biopharm*, 45: 101-111.
242. Vogel GL, Mao Y, Carey CM, Chow LC, Takagi S. 1992. In vivo fluoride concentrations measured for two hours after a NaF or a novel two-solution rinse. *J Dent Res*, 71: 448-452.
243. Vogel GL, Mao Y, Carey CM, Chow LC. 1997. Increased overnight fluoride concentrations in saliva, plaque, and plaque fluid after a novel two-solution rinse. *J Dent Res*, 76: 761-767.
244. Vogel GL, Zhang Z, Chow LC, Schumacher GE. 2001. Effect of a water rinse on 'labile' fluoride and other ions in plaque and saliva before and after conventional and experimental fluoride rinses. *Caries Res*, 35: 116-124.
245. Volpe A R. 1977. Dentifrices and mouthrinses. In: Textbook of Preventive Dentistry. W.B. Saunders, London, S. 173.
246. Volpe MD. 1990. Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes fluoridhaltiger Lacke in der Kariesprävention am Beispiel des "Fluor-Protector". *Oralprophylaxe*, 12: 72-78.
247. Wagner HR, Weinert W. 1981. Klinische Untersuchung der kariesprophylaktischen Wirksamkeit fluorhaltiger Zahnpasten. *Kariesprophylaxe*, 3: 67-74.
248. Wannenmacher E. 1937. Fragen und Aufgaben der Kariesprophylaxe. Leipzig, S. 54-63.
249. Weatherell JA, Robinson C, Hallsworth AS. 1972. Changes in the fluoride concentration of the labial surface enamel with age. *Caries Res*, 6: 312-324.

250. Weatherell JA, Hallsworth AS, Robinson C. 1973. The effect of tooth wear on the distribution of fluoride in the enamel surface of human teeth. *Arch Oral Biol*, 18: 1175-1189.
251. Wespi H. 1950. Fluoridiertes Kochsalz zur Kariesprophylaxe. *Schweiz Med Wochenschr*, 80(48): 1291-1293.
252. Whitford GM, Schuster GS, Pashley DH, Venkateswarlu P. 1977. Fluoride uptake by strept. mutans 6715. *Infect Immun*, 18: 680-687.
253. Whitford GM, Thomas JE, Adair SM. 1999. Fluoride in whole saliva, parotid ductal saliva and plasma in children. *Arch Oral Biol*, 44: 785-788.
254. Whitford GM, Wasdin JL, Schafer TE, Adair SM. 2002. Plaque Fluoride Concentrations Are Dependent on Plaque Calcium Concentrations. *Caries Res*, 36: 256-265.
255. WHO: Oral Health Surveys, Basic Methods, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 1987.
256. WHO Technical Report Series 846, Fluoride and Oral Health, Geneva: World Health Organization 1994.
257. Yankell SL. 1981. Effects des fluorures organiques sur la plaque dentaire. *Rev Sci Med*, 242: 33-41.
258. Yonn SH, Brudevold F, Gardner DE, Smith FA. 1960. Distribution of fluoride in teeth from areas with different levels of fluoride in the water supply. *J Dent Res*, 39: 845-856.
259. Zero DT, Raubertas RF, Fu J, Pedersen AM, Hayes AL, Featherstone JDB. 1992. Fluoride concentrations in plaque, whole saliva, and ductal saliva after application of home-use topical fluorides. *J Dent Res*, 71: 1768-1775.

9 Anhang

Tabellen mit

- Messdaten zur Eichung der Fluoridelektrode (Tab. 10)
- Berechnung der Plaqueproteinkonzentration
- Messwerten zur Fluoridadsorption an und -desorption von Hydroxylapatit am Screeningmodell (Tab. 12-16)
- In-vitro- und In-vivo-Daten der vier Aminfluorid-Lösungen (Tab. 17-19)
- Daten der Plaque- und Schmelzbiopsie-Proben an Kindern (Tab. 20)
- Daten der Mundhygiene-Studie an Erwachsenen (Tab. 21-24)

Ehrenwörtliche Erklärung

Danksagung

Lebenslauf

Tab. 10: Elektrodenpotenziale (mV) der Fluorid-Eichlösungen in TISAB I® (n=60), Acetatpuffer oder in TISAB III® zur Fluoridbestimmung im Überstand, nach Schmelzbiopsie (n=30) oder in der Plaque (n=90)

Überstand-Eichlösung (TISAB I)			Schmelzbiopsie-Eichlösung (Na-acetat)		Plaque-Eichlösung (TISAB III)	
ppm	mV	S	mV	S	mV	S
0,05					157,50	± 0,66
0,1			146,85	± 1,07	145,30	± 0,36
0,5			126,23	± 0,80	125,48	± 0,31
1,0			107,98	± 0,98	104,35	± 0,36
2,0	87,20	± 0,61	88,33	± 0,79	85,45	± 0,30
5,0	64,90	± 0,50	66,76	± 0,94		
10,0	45,60	± 0,63	46,15	± 0,61		
20,0	27,28	± 0,53	27,54	± 0,42		

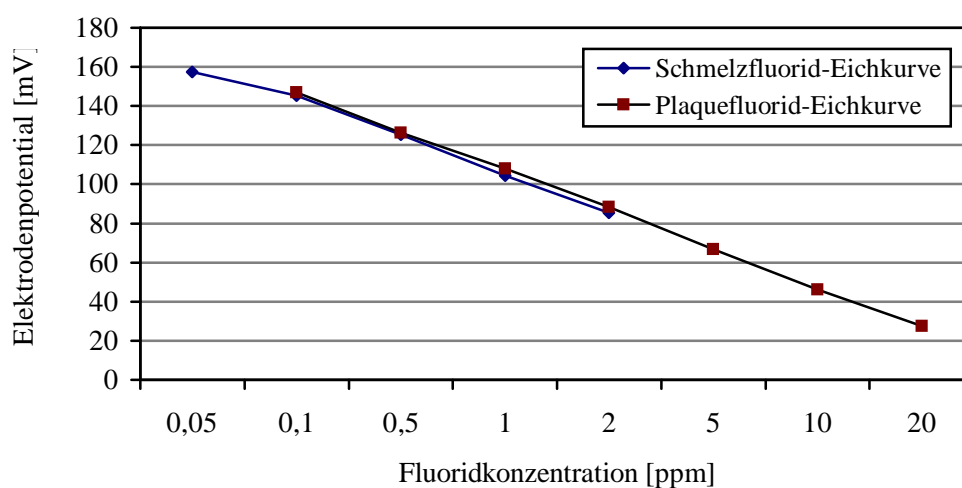


Abb. 25: Eichkurven zur grafischen Ermittlung der Fluoridkonzentration der in vivo Schmelzbiopsie- bzw. der Plaque-Proben

Tab. 11: Der Pipettieransatz der Plaque-Proben

Test-Küvette	TISAB III® (1:10 verdünnt) (µl)	Probe bzw. Testlösung (µl)	NaCl (µl)	Proteinreagenz-gemisch (1:50) (ml)
Leerwert	150 (Ausgangslösung)	50	50	2
Standard (1 mg/ml)	50 + 50 BSA-Standard: (TISAB III® + Standard 1:2)	50	50	2
Plaque-Probe	150	50	50	2

Berechnung der Plaqueproteinkonzentration

Die Berechnungen der Plaqueproteinkonzentrationen wurden mit dem Excel-Programm ausgeführt. Doppelte Messungen der Extinktionen der Standardlösungen wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst und die Extinktion des Leerwertes (LW) subtrahiert. Auf diese Weise konnte die Eichkurve ermittelt werden, die durch den Nullpunkt geht. Aus der Eichkurve geht hervor, dass eine lineare Korrelation zwischen Extinktion und Proteingehalt besteht, die sich durch folgende Geradengleichung ausdrücken lässt:

$$y = mx + n$$

$$y = \text{Extinktion}$$

$$m = \text{Anstieg (0,97805)}$$

$$x = \text{Proteingehalt mg/dl}$$

$$n = \text{Schnittpunkt mit der y-Achse (n = 0)}.$$

An der Eichkurve abgelesene Extinktionen der Proben wurden zur Errechnung der Plaqueproteinkonzentration herangezogen. Zu Beginn wurde die Proteinkonzentration der im Spektrometer gemessenen 1:2 verdünnten Probe (C [mg/ml]) folgendermaßen berechnet:

$$C = (\text{Extinktion} - \text{LW})/m.$$

Durch Einbeziehung der Verdünnung (1:2) ergibt sich für die absolute Proteinkonzentration (Ca [mg/ml]):

$$C_a = C_1 * 2.$$

Um aus C_a (Proteinkonzentration pro ml der vorhandenen Lösung) die absolute Proteinmenge zu errechnen wurde das Gesamtvolumen der Plaqueprobe (150 μ l) in folgender Rechnung berücksichtigt:

$$\text{Protein } (\mu\text{g}) = C_a [\text{mg/ml}] * 150 \mu\text{l}.$$

Für die Berechnung des prozentualen Proteingehalts konnte ein Dreisatz herangezogen werden:

$$\text{Protein } [\%] = \text{Protein } [\mu\text{g}] / \text{Plaquemenge } [\text{mg}] * 100.$$

Hergestellte und auf Fluoridierungsstärke von Hydroxylapatit in vitro getestete Natriumfluorid-Lösungen:

Die NaF-Lösungen wurden mit Puffer bei den jeweils zu testenden pH-Werten angesetzt. Dabei wurden 200 ml Puffer für eine Fluoridkonzentration von 1 ppm F^- 0,000442 g NaF zugefügt; also

für 750 ppm F^- = 0,3315 g NaF; für 1500 ppm F^- = 0,663 g NaF;

für 3000 ppm F^- = 1,326 g NaF; für 6000 ppm F^- = 2,652 g NaF;

für 7500 ppm F^- = 3,315 g NaF; für 9000 ppm F^- = 3,978 g NaF;

für 10500 ppm F^- = 4,641 g NaF und schließlich für 12000 ppm F^- = 5,0304 g NaF.

Tab. 12: Adsorption von Fluorid (750 ppm als NaF) an steigende HAP-Mengen (5-100 mg) bei 60 Minuten Reaktionszeit und pH 5,0 und 7,0 (n=10/HAP-Menge); sowohl die Unterschiede zwischen den Apatitmengen als auch zwischen den pH-Werten sind jeweils alle signifikant (p=0,005)

Menge HAP (mg)	pH 5,0		pH 7,0	
	F ⁻ (mg/g) HAP	Adsorption an HAP (%)	F ⁻ (mg/g) HAP	Adsorption an HAP (%)
5	21,06 ± 1,42	16,71 ± 1,83	13,22 ± 1,84	10,77 ± 1,61
10	19,83 ± 0,75	26,44 ± 1,00	10,48 ± 0,52	16,25 ± 0,80
20	12,93 ± 0,37	34,47 ± 0,98	8,55 ± 0,42	26,50 ± 1,31
30	11,70 ± 0,16	46,81 ± 0,64	7,71 ± 0,18	38,57 ± 0,89
40	10,44 ± 0,14	55,65 ± 0,74	7,39 ± 0,20	49,27 ± 1,33
50	10,15 ± 0,15	67,69 ± 1,01	6,79 ± 0,12	57,56 ± 1,05
60	10,46 ± 0,09	83,64 ± 0,69	6,46 ± 0,08	65,70 ± 0,81
100	5,97 ± 0,04	94,73 ± 0,60	5,17 ± 0,03	86,19 ± 0,52

Tab. 13: Einfluss steigender Fluoridkonzentrationen (als NaF) auf die Fluoridbindung an 50 mg HAP bei pH = 7,0 in der Zeit von 1 Stunde (n=10); die gebundenen Fluoridkonzentrationen bis zu einem Angebot von 3750 ppm F⁻ unterschieden sich signifikant (p=0,005), höhere Fluoridangebote führten zu statistisch nicht differenzierbaren Fluoridadsorptionen

Fluorid als NaF (ppm)	F⁻ (mg/g) HAP	Adsorption an HAP (%)
378,30	5,92 ± 0,05	78,18 ± 0,70
744,05	7,78 ± 0,13	52,30 ± 0,85
1541,50	11,35 ± 0,29	36,81 ± 0,94
3066,83	17,24 ± 0,71	28,10 ± 1,16
3736,50	18,46 ± 0,68	24,70 ± 0,92
4455,00	19,58 ± 1,97	21,98 ± 2,22
5141,17	20,12 ± 0,77	19,57 ± 0,75
6018,33	20,68 ± 1,31	17,18 ± 1,09

Tab. 14: Einfluss der Reaktionszeit auf die Menge des gebundenen Fluoridanteils am HAP (50 mg HAP; 750 ppm F⁻ als NaF; bei pH 5,0 und pH 7,0); sowohl die Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten als auch zwischen den pH-Werten waren alle statistisch signifikant (p=0,005)

Reaktions- zeit	pH 5,0		pH 7,0	
	F ⁻ (mg/g) HAP	Adsorption an HAP (%)	F ⁻ (mg/g) HAP	Adsorption an HAP (%)
5 min	6,85 ± 0,04	55,18 ± 0,35	4,47 ± 0,13	40,24 ± 1,19
10 min	7,63 ± 0,27	60,08 ± 2,11	4,97 ± 0,07	46,02 ± 0,67
20 min	7,95 ± 0,14	63,07 ± 1,14	5,46 ± 0,08	48,51 ± 0,75
60 min	10,05 ± 0,15	67,48 ± 1,02	7,78 ± 0,13	52,30 ± 0,85
2 h	11,30 ± 0,12	75,85 ± 0,81	9,25 ± 0,12	62,05 ± 0,83
8 h	13,40 ± 0,12	89,93 ± 0,77	11,51 ± 0,10	77,27 ± 0,65
24 h	14,29 ± 0,02	95,93 ± 0,13	12,57 ± 0,05	84,39 ± 0,36
48 h	14,63 ± 0,02	98,15 ± 0,15	12,96 ± 0,07	91,28 ± 0,51

Tab. 15: Prozentuale Fluoridadsorption (750 ppm als NaF) an steigende HAP-Mengen (5-100 mg) bei 20 und 60 Minuten Reaktionszeit und bei pH 5,0 und 7,0 (n=10/HAP-Menge); die Differenzen zwischen den Reaktionszeiten und zwischen den HAP-Mengen waren signifikant mit $p=0,005$

Menge HAP (mg)	pH 5,0		pH 7,0	
	20 min	60 min	20 min	60 min
5	10,88 $\pm 0,34$	13,27 $\pm 0,43$	7,67 $\pm 0,22$	9,38 $\pm 0,19$
10	20,13 $\pm 0,97$	25,33 $\pm 0,54$	11,07 $\pm 0,34$	14,77 $\pm 0,26$
20	29,87 $\pm 1,12$	35,57 $\pm 0,76$	19,13 $\pm 0,27$	23,15 $\pm 0,42$
30	40,27 $\pm 1,04$	45,97 $\pm 0,39$	29,53 $\pm 0,52$	33,22 $\pm 0,38$
40	48,32 $\pm 1,21$	55,70 $\pm 0,67$	37,92 $\pm 0,48$	42,95 $\pm 0,49$
50	55,06 $\pm 1,16$	65,47 $\pm 1,25$	45,97 $\pm 0,75$	52,70 $\pm 0,69$
100	84,35 $\pm 0,98$	93,55 $\pm 1,33$	78,20 $\pm 0,91$	86,20 $\pm 1,11$

Tab. 16: Fluoridadsorption und -desorption an 50 mg HAP bei pH 5,0 und 7,0 (750 ppm F⁻ als NaF standen am Anfang 60 Minuten zur Reaktion); die bei den verschiedenen pH-Werten adsorbierten Fluoridmengen unterschieden sich signifikant wie auch die abgelösten Fluoridmengen während der Resuspendierung (p<0,012)

	F ⁻ im Überstand (ppm)	F ⁻ -Adsorption an HAP (%)	F ⁻ -Desorption (%)	F ⁻ (mg/g) HAP
<u>pH = 5</u>				
vor der Spülung				
MW	215,91	67,61	-----	9,01
S	± 12,67	± 1,08		± 0,41
1. Spülung				
MW	32,64	62,70	4,92	8,36
S	± 4,82	± 1,70		± 0,47
2. Spülung				
MW	13,99	60,58	2,11	8,08
S	± 3,64	± 2,14		± 0,52
3. Spülung				
MW	0,00	60,58	0,00	8,08
S	± 0,00	± 2,14		± 0,52
<u>pH = 7</u>				
vor der Spülung				
MW	303,93	54,53	-----	7,29
S	± 12,02	± 2,09		± 0,33
1. Spülung				
MW	49,44	47,13	7,40	6,30
S	± 1,09	± 2,17		± 0,33
2. Spülung				
MW	17,04	44,59	2,55	5,96
S	± 0,87	± 2,29		± 0,35
3. Spülung				
MW	0,00	44,59	0,00	5,96
S	± 0,00	± 2,29		± 0,35

Tab. 17: Fluoridadsorption an Hydroxylapatit aus vier unterschiedlich sauren 750 ppm enthaltenden NaF- oder Aminfluorid-Lösungen. Vergleich mit einer NaF-Lösung bei pH 5,0 oder 7,0. Weiterhin sind die Mengen Orthophosphorsäure zur Einstellung des pH-Wertes auf die jeweiligen AmF-pH-Werte und die gemessenen pH-Werte der Apatit/Puffer/Fluorid-Suspension nach einer Stunde Reaktionszeit angegeben

Fluorid- verbindung	pH	Menge an H ₃ PO ₄ (µl)	pH nach Reaktion (HAP + Pu. + F)	pH (Pu. + F)	mg F/g HAP	Adsorption an HAP (%)
Natriumfluorid	7,00		7,34	7,04	6,63	44,78
	5,00		6,66	5,20	8,80	59,04
AmF 241 „NaF 241“	4,10	----	5,78	4,28	10,74	71,34
	4,10	6,0	6,63	4,98	8,69	58,34
		54,0	6,46	4,28	8,92	60,27
		70,0	6,44	4,27	9,40	63,09
		286,0	5,81	4,05	10,94	73,43
		446,0	5,38	3,77	11,78	80,70
AmF 297 „NaF 297“	4,27	----	6,13	4,27	9,64	64,70
	4,27	5,0	6,62	5,03	8,78	58,94
		45,0	6,61	4,53	9,25	62,51
		194,0	6,12	4,26	10,19	68,86
		443,0	5,78	4,07	11,32	76,47
AmF 473 „NaF 473“	4,36	----	5,94	4,37	9,78	66,52
	4,36	4,0	6,61	5,06	8,71	58,04
		38,0	6,51	4,37	n. g.	n. g.
		238,0	6,03	4,13	n. g.	n. g.
		244,0	5,91	4,12	10,78	72,37
AmF 335 „NaF 335“	4,93	----	6,21	4,24	8,64	57,19
	4,93	0,5	6,62	5,22	8,74	58,01
		8,5	6,67	5,24	n. g.	n. g.
		120,5	6,39	4,78	n. g.	n. g.
		180,5	6,20	4,25	10,12	68,35
		220,5	6,07	4,33	n. g.	n. g.

n. g. = nicht gemessen

Tab. 18: Fluoridadsorption aus vier Aminfluorid-Lösungen nach 60 Minuten Reaktionszeit an 50 mg Apatitpulver (n=12 pro Ansatz; pH-Wert vor und nach der Reaktion bzw. Fluoridkonzentration der Ausgangslösung)

Präparat	AmF 241 n=12	„NaF 241“ n=12	AmF 297 n=12	„NaF 297“ n=12	AmF 473 n=12	„NaF 473“ n=12	AmF 335 n=12	„NaF 335“ n=12	NaF (pH 5) n=12	NaF (pH 7) n=12
pH der F ⁻ -Lösung	4,10	4,10	4,27	4,27	4,36	4,36	4,93	4,93	5,00	7,00
F ⁻ -Gehalt (ppm)	752,50	745,00	745,00	740,00	735,00	745,00	755,00	740,00	745,00	740,00
pH nach Reaktion (HAP + Puffer + F ⁻)	5,78 ± 0,09	5,81 ± 0,01	6,13 ± 0,02	6,12 ± 0,01	5,94 ± 0,03	5,91 ± 0,02	6,21 ± 0,04	6,20 ± 0,02	6,66 ± 0,02	7,34 ± 0,02
pH FW nach Reaktion (Puffer + F ⁻)	4,28 ± 0,04	4,05 ± 0,01	4,27 ± 0,05	4,26 ± 0,02	4,37 ± 0,05	4,12 ± 0,02	4,24 ± 0,04	4,25 ± 0,02	5,20 ± 0,02	7,04 ± 0,03
pH AW nach Reaktion (HAP + 1 ml Puffer)	6,06 ± 0,04	6,06 ± 0,04	6,07 ± 0,04	6,07 ± 0,04	6,03 ± 0,02	6,03 ± 0,02	6,07 ± 0,02	6,07 ± 0,02	6,08 ± 0,09	7,14 ± 0,04
mg F ⁻ /g HAP *	10,74 ± 0,07	10,94 ± 0,10	9,64 ± 0,21	10,19 ± 0,09	9,78 ± 0,14	10,78 ± 0,14	8,64 ± 0,25	10,12 ± 0,24	8,80 ± 0,13	6,63 ± 0,14
F ⁻ -Bindung (%)	71,34 ± 0,49	73,43 ± 0,64	64,70 ± 1,40	68,86 ± 0,62	66,52 ± 0,96	72,37 ± 0,96	57,19 ± 1,65	68,35 ± 1,61	59,04 ± 0,84	44,78 ± 0,93

1. *Die Ergebnisse AmF 297 und 473 waren nicht signifikant

2. *Die Ergebnisse „NaF 297“ und „NaF 335“ waren nicht signifikant

3. *Das Ergebnis von AmF 335 war von NaF (pH 5) nicht signifikant

4. *Alle anderen Werte waren untereinander statistisch verschieden (p=0,002)

Tab. 19: Fluoridgehalt in der Plaque jeweils 30 Minuten nach dem Spülen mit vier unterschiedlichen Aminfluorid-Lösungen (1500 ppm F⁻, Spülzeit: 1 Minute; n=10)

Lösung	pH der Lösung	Alter der Plaque	Plaquemenge (mg)	Fluorid/Plaque [µg/g]	Fluorid/Protein [µg/g]
241	4,10	30 min	5,34 ± 2,20	105,25 ± 60,37*	2210,35 ± 1342,00*
297	4,27	30 min	5,26 ± 1,33	66,23 ± 34,26	1593,96 ± 634,48
473	4,36	30 min	6,30 ± 2,07	81,14 ± 65,62	1488,04 ± 956,66
335	4,93	30 min	5,55 ± 1,92	46,78 ± 47,37*	914,41 ± 864,37*

* Die Ergebnisse AmF 241:AmF 335 waren im Paarvergleich signifikant (p=0,037)

Tab. 20: Einlagerung von Fluorid (aus Duraphat[®] und FluorProtector[®]) in Plaque und Schmelz und Vergleich der Kariesprotektion durch drei Kariespräventionspräparate

Parameter	alle Probanden (n = 98)	Gruppe 1 Duraphat (n = 31)	Gruppe 2 Cervitec (n = 36)	Gruppe 3 FluorProtector/Cervitec (n = 31)
Plaquemenge (mg)	4,68 ± 1,94	4,85 ± 1,47	4,74 ± 2,52	4,46 ± 1,58
Protein (%)	3,57 ± 1,38	3,35 ± 1,27	3,55 ± 1,36	3,81 ± 1,50
Fluorid/Plaque [µg/g]	6,07 ± 7,38	7,79 ± 9,55	4,97 ± 6,83	5,62 ± 5,09
Fluorid/Protein [µg/g]	188,08 ± 232,01	258,86 ± 311,16	138,99 ± 163,38	174,32 ± 194,47
Schmelzbiopsie (ppm)	850,69 ± 440,98	980,76 ± 546,30	747,95 ± 382,59	839,95 ± 359,56
DMFS	1,19 ± 1,92	1,39 ± 1,71	0,78 ± 1,64	1,48 ± 2,36

Tab. 21: Fluoridclearance 30 Minuten und 12 Stunden nach der Mundhygiene mit fünf verschiedenen fluoridhaltigen Zahnpasten (n=12); signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet

Zahnpaste F ⁻ -Gehalt	Plaquemenge (mg)	*	Fluorid/Plaque [μg/g]	*	Fluorid/Protein [μg/g]
30-Minuten-Plaque					
individuelle ZP	----		----		-----
fluoridfreie ZP	5,99 ± 2,11	(1)	3,27 ± 1,46	(14)	101,58 ± 47,94
NaF 1250 ppm	5,61 ± 1,67	(2)	14,45 ± 11,70	(15)	466,94 ± 343,44
NaMFP 1250 ppm	4,91 ± 1,57	(3)	7,92 ± 6,45	(16)	231,50 ± 204,30
AmF 1250 ppm	5,51 ± 2,44	(4)	16,58 ± 10,56	(17)	504,30 ± 275,59
AmF 500 ppm	5,35 ± 1,28	(5)	10,93 ± 12,50	(18)	246,00 ± 235,27
AmF 250 ppm	5,33 ± 1,68	(6)	5,79 ± 4,63	(19)	163,25 ± 137,10
12-Stunden-Plaque					
individuelle ZP	5,65 ± 2,75	(7)	7,27 ± 4,17	(20)	252,37 ± 170,92
fluoridfreie ZP	6,52 ± 2,13	(8)	3,33 ± 1,81	(21)	86,75 ± 55,37
NaF 1250 ppm	6,37 ± 1,49	(9)	7,85 ± 8,64	(22)	255,36 ± 230,16
NaMFP 1250 ppm	5,99 ± 2,64	(10)	3,87 ± 3,93	(23)	128,96 ± 115,13
AmF 1250 ppm	5,39 ± 2,17	(11)	7,64 ± 4,52	(24)	285,14 ± 174,42
AmF 500 ppm	6,20 ± 2,27	(12)	6,63 ± 6,17	(25)	186,09 ± 166,95
AmF 250 ppm	6,49 ± 1,84	(13)	5,59 ± 8,26	(26)	151,00 ± 136,38

* Signifikant verschieden waren folgende Vergleiche:

(1) : (2) → p=0,002	(14) : (15) → p=0,002	(20) : (21) → p=0,01
(1) : (3) → p=0,034	(14) : (16) → p=0,01	(20) : (23) → p=0,015
(1) : (4) → p=0,002	(14) : (17) → p=0,002	(21) : (22) → p=0,006
(1) : (5) → p=0,003	(14) : (18) → p=0,003	(21) : (24) → p=0,003
(2) : (3) → p=0,028	(15) : (16) → p=0,003	(21) : (25) → p=0,034 (Paarvergleich)
(2) : (6) → p=0,01	(15) : (18) → p=0,003	(23) : (24) → p=0,01
(3) : (4) → p=0,01	(15) : (19) → p=0,002	(24) : (26) → p=0,006
(4) : (6) → p=0,005	(16) : (17) → p=0,008	
(7) : (8) → p=0,012	(16) : (19) → p=0,015	(2) : (9) → p=0,028
(7) : (10) → p=0,019	(17) : (18) → p=0,019	(4) : (11) → p=0,008
(8) : (9) → p=0,034	(17) : (19) → p=0,002	(15) : (22) → p=0,034
(8) : (11) → p=0,01		(17) : (24) → p=0,006
(10) : (11) → p=0,023 (Paarvergleich)		

Tab. 22: Fluoridgehalt des Oberflächenschmelzes nach 7tägiger Anwendung von NaF-, NaMFP- und AmF-Zahnpasten (bei n=9 Probanden)

Zahnpaste	Fluoridgehalt der Zahnpaste (ppm)	*	Fluorid im Zahnschmelz (ppm)
individuelle	-----	(1)	569,50 ± 266,41
F ⁻ -freie	0	(2)	282,85 ± 68,69
NaF	1250	(3)	687,66 ± 406,69
NaMFP	1250	(4)	633,33 ± 386,79
AmF	1250	(5)	923,74 ± 554,90
AmF	500	(6)	571,89 ± 335,14
AmF	250	(7)	479,22 ± 306,61

* Signifikant waren folgende Unterschiede:

(1) : (2) → p=0,008	(2) : (5) → p=0,012
(1) : (5) → p=0,05	(2) : (6) → p=0,021 (Paarvergleich)
(2) : (3) → p=0,008	(3) : (5) → p=0,017 (Paarvergleich)
(2) : (4) → p=0,028	(5) : (7) → p=0,012

Tab. 23: Clearance der FluoridAuswaschung aus der Approximalplaque nach Anwendung der elmex[®]-Zahnpaste (1250 ppm Aminfluorid) im Vergleich zur individuellen Zahnpaste der Probanden

Anzahl der Probanden	Alter der Plaque	Plaquesmenge (mg)	Fluorid/Plaque [µg/g]	Fluorid/Protein [µg/g]
indiv. ZP (Ausgangswert)				
12	12 h	5,65 ± 2,75	7,27 ± 4,17*	252,37 ± 170,92*
elmex[®] -ZP				
12	30 min	5,51 ± 2,44	16,58 ± 10,56*	504,30 ± 275,59*
10	1 h	5,75 ± 2,53	21,98 ± 19,20*	472,70 ± 353,51*
10	2 h	5,29 ± 1,37	19,50 ± 14,66*	361,59 ± 258,57
10	4 h	5,69 ± 1,87	12,10 ± 6,09*	266,79 ± 118,78
10	6 h	6,39 ± 2,50	13,91 ± 11,85	264,79 ± 224,28
12	12 h	5,39 ± 2,17	7,64 ± 4,52	285,14 ± 174,42

* signifikante Unterschiede bestanden zwischen dem Basis- und dem Ausgangswert und von letzterem unterschieden sich die Clearancewerte 30 Minuten und ein bis vier Stunden (p<0,05)

Tab. 24: Reproduzierbarkeit der Plaqueentnahme und der Plaque-Fluoridkonzentration im intra- und interindividuellen Vergleich (10 Probanden mit je 5 Entnahmen)

	n	MW \pm S	Variationskoeffizient (%)	
			intra- interviduell	inter- interviduell
Plaquemenge (mg)	50	3,39 \pm 0,93	26	29
ppm F ⁻ _(Plaquegewicht)	50	6,34 \pm 5,68	63	74
ppm F ⁻ _(Plaqueprotein)	50	188,34 \pm 159,21	57	66

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - Herr Prof. Dr. Dr. Lutz Stößer,
 - Frau Ulrike Eichstädt und
 - Frau Ilona Albert.
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 19. August 2004

Seyran Imbram, Verfasserin

Danksagung

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank geht an Prof. Dr. Dr. Lutz Stößer für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die Hilfe und Unterstützung bei der Bearbeitung und Bewertung der Ergebnisse und die großzügige fachliche Betreuung bei der Niederschrift der Arbeit.

Ich danke Frau Ulrike Eichstädt und Frau Ilona Albert (Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena), die mir bei den analytischen Untersuchungen behilflich waren.

Für die freundliche Mithilfe bei der statistischen Auswertung einiger Ergebnisse bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Bernd Röhrig (Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation).

Mein Dank gilt auch allen ungenannten ehemaligen Mitarbeitern der Forschungsabteilung der Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena – Bereich Erfurt.

Zu einem großen Dank bin ich der Graduiertenförderung der Friedrich-Schiller-Universität Jena verpflichtet, die mich finanziell während meiner Studien mit einem Graduiertenstipendium unterstützte.

Lebenslauf

Seyran Imbram

Geboren am 06.07.1976
 Geburtsort Xanthi/Griechenland
 Familienstand ledig

Schulbildung:

09/1983 – 07/1987 Ludwig-Uhland Schule in Schwaikheim
 09/1987 – 07/1993 Albertville Realschule in Winnenden
 09/1993 – 07/1996 Wirtschaftsgymnasium Backnang

Hochschulbildung:

10/1996 – 01/2002 Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 18.04.2002 Approbation als Zahnärztin
 02/2002 – 07/2002 Durchführung der In-vitro-Untersuchungen
 07/2002 – 07/2003 Durchführung der Probandenuntersuchungen und Probenanalysen
 08/2003 – 08/2004 Niederschrift der Promotion

Seit September 2004 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dipl. Stom. Dietel in Blankenstein.

Jena, den 19.08.2004